FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

DE CAEN

Année 1969 N° 5

THESE POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplome ETAT)

PAR

M. LAISNEY Jacques

né le 4 Avril 1944 à BAYEUX-14

Présentée et soutenue publiquement le: 4 JUIN 1969

Titre de la thèse

LES NEUROMYOPATHIES DE LA CHLOROQUINE (à propos d'une observation)

Président: M. Jacques PORIN, Professeur

Publiée par l'Association Générale des Etudiants de CAEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

Année 1969 N°

THESE POUR LE
DUCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme)

par

M. LAISNEY Jacques
née le 4 avril 1944 à Bayeux 14

présentée et soutenue publiquement le

Titre de la thèse :

LES NEUROMYOPATHIES DE LA CHLOROQUINE (à propos d'une observation)

Président : M. Jacques PORIN, Professeur

Publiée par l'Association Générale des
Etudiants de CAEN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
de CAEN

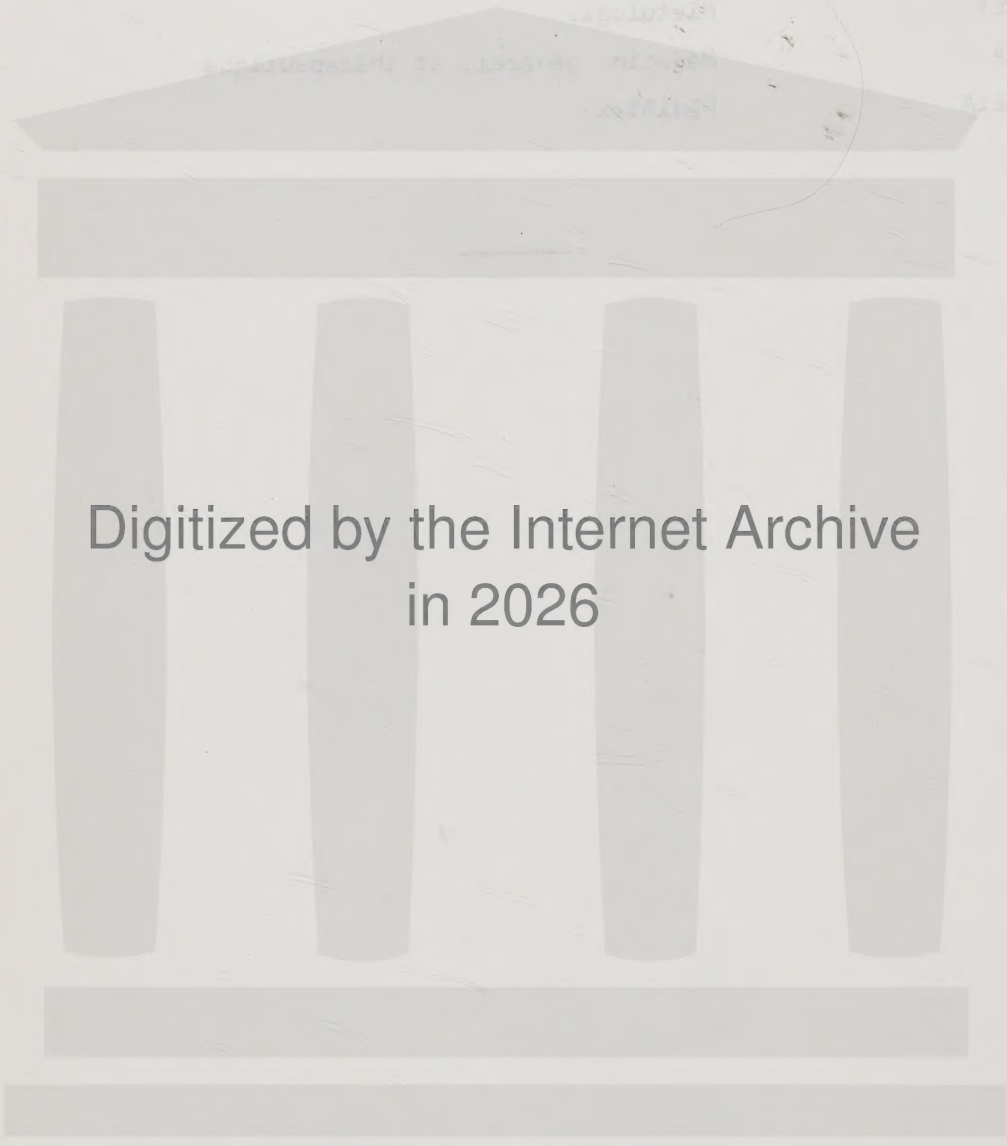
PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	PURIN	Clinique médicale
	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Phatologie générale et expérimentale
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anotomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VILLEY	Clinique médicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	BRIJN	Neurologie et psychiâtrie
	CAEN	Hématologie, sérologie, immunologie
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique
	FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie et psychiâtrie
	PIN	Biochimie

MM.	PHELINE	Anatomie
	PUILPRE	Neurologie et psychiâtrie
	THERET	Histologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VENEZIA	Pédiâtrie


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542712_0023

Par délibération en date du 29 MAI 1969
la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Je dédie cette thèse :

A MON PERE,

disparu trop vite, pour l'exemple qu'il m'a donné, pour les encouragements qu'il m'a procurés, pour l'affection qu'il m'a témoignée.

A MA MERE,

qu'elle reçoive le témoignage de mon dévouement et de ma filiale affection.

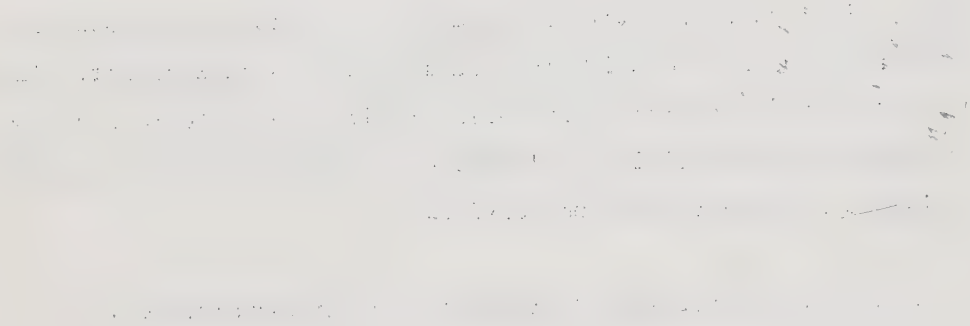
A MA FAMILLE.

A MES AMIS.

A MON MAITRE? M. LE PROFESSEUR JACQUES PURIN,

qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, qui, par la chaleur de ses conseils la lucidité de son enseignement, l'affabilité de ses rapports, sait faire profiter son entourage de son expérience, tant clinique qu'humaine et rendre agréable et enrichissant le séjour dans son service.

Avec tous mes sentiments de respect et de reconnaissance.



Je dédie cette thèse,

A MES PATRONS :

le Docteur J. AUBRION
le Professeur J. GUIHARD
le professeur P. LACROIX
le Docteur J. LHIRONDEL
le Professeur J. LHIRONDEL
le Docteur G. LOYAU
le Professeur A. VALLA
le Professeur R. WILLEY.

Qu'ils reçoivent l'expression de toute ma gratitude pour la valeur de l'enseignement qu'ils m'ont prodigué, les encouragements et les conseils dont j'ai pu profiter, pour le respect du malade, l'amour de la profession, qu'ils m'ont transmis.

Je remercie

le Docteur G. LOYAU

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse, qui m'a prêté l'observation présentée ici et prodigué ses conseils et encouragements.

Je remercie

le Docteur P. ROUSSELOT, Strasbourg

le Professeur J. ROUSSELOT, Caen

du temps qu'ils ont bien voulu m'accorder pour l'étude et l'interprétation du matériel histologique de cette observation.

Je remercie

Les Services de Documentation

des laboratoires CHIBRET, Clermont-Ferrand

des laboratoires SPECIA, Paris

pour l'excellence et la richesse de leur documentation.

Je remrcie

de leur collaboration technique

madame	BOREL
Monsieur	Hauttement
Madame	Chenu
Mademoiselle	Lefebvre

Qu'ils reçoivent tous l'expression de ma vive reconnaissance.

INTRODUCTION

-:-:-

La Chloroquine, un dérivé des 4 amino-quincléines, est employée comme agent thérapeutique depuis longtemps.

Mais, si son emploi était exclusivement réservé d'abord à la prévention et au traitement du paludisme, d'une façon intensive d'ailleurs lors de la 2eme guerre mondiale, progressivement l'on s'aperçut de son excellente action dans divers autres départements de la pathologie (1), que ce soit en dermatologie, en rhumatologie et lors des collagénoses particulièrement.

Sa toxicité clinique (2), minime jusqu'àlors s'est enrichie, en même temps que les doses employées et que la durée des traitements s'élevaient. En effet, de plus des manifestations toxiques connues auparavant qui devenaient plus fréquentes (3), on décrivit des oculopathies consistant à la foie en kératopathies (4) et rétinopathies (5), ces dernières étant redoutables car non régressives.

Parallèlement, plusieurs cas de manifestations pathologiques neuro-musculaires furent signalées en Amérique du Nord puis en Europe.

Le cas de notre malade s'ajoute donc à la liste des 24 cas que nous avons pu retrouver dans la littérature mondiale.

Ces manifestations toxiques neuro-musculaires à la Chloroquine sont assez semblables pour être regroupées en un syndrôme commun qui se distingue par ses particularités cliniques, électriques et histologiques.

Mais, si actuellement, ce syndrôme rare est bien individualisé, si les propriétés pharmacologiques de la Chloroquine ont été bien étudiées, il n'en reste pas moins que la pathogénie de cette manifestation toxique particulière n'est pas encore élucidée, et que l'on s'en tient actuellement à des hypothèses diverses.

Mais, la rareté même de cette manifestation et les particularités de notre observation font, semble-t-il, l'intêret de cette étude. En effet, c'est seulement, comme nous allons le voir, après 9 ans et 4 mois d'administration prolongée de Chloroquine sans histoire que sont apparus les premiers signes fonctionnels chez cette malade.

NOTRE OBSERVATION

Notre malade, une religieuse, Soeur Marie D...., 35 ans, consulte pour la première fois le Docteur LOYAU le 8.8.68, qui la fait admettre Salle Desbouis du Centre Hospitalo-Universitaire de Caen le lendemain.

Elle consulte pour les troubles de la motricité volontaire, à type de faiblesse musculaire généralisée, prédominant aux membres inférieurs, évoluant progressivement. Avec cela coexistait une baisse importante de l'acuité visuelle.

Cette malade était traitée, pour une polyarthrite, depuis dix ans par 300 milligrammes par jour de chloroquine (Nivaquine *) à raison de 3 comprimés de 100 milligrammes répartis dans la journée.

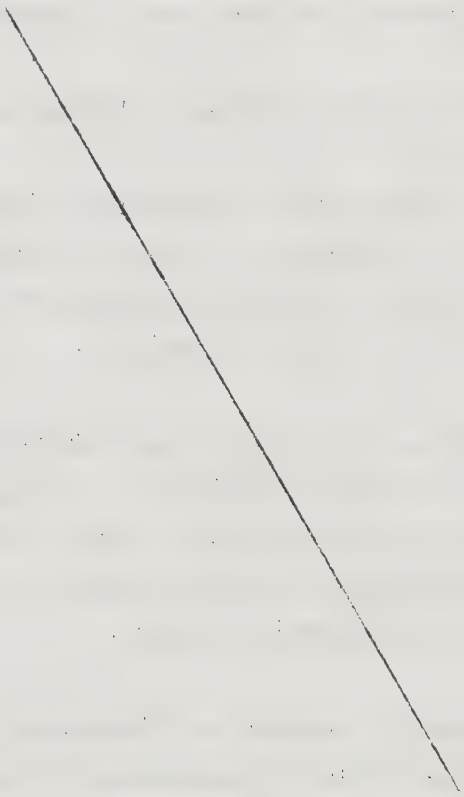
Ses antécédents étaient nombreux et anciens.

La première manifestation pathologique d'importance consiste dans sa première enfance en des poussées de douleurs articulaires, hautement fébriles (avec une température à 40°C) et atteignant les grosses articulations, sans modifications à l'examen cardiaque.

En 1945, à 12 ans, apparaissent des hématémèses abondantes survenant environ une fois par mois, nécessitant de nombreuses transfusions de sang. En 1946, le diagnostic porté de maladie de Banti, fait poser l'indication opératoire d'une splénectomie, effectuée à Bayonne, et l'examen anatomopathologique confirme le diagnostic clinique.

En 1948, survient la puberté et l'existence de régles prolongées durant 20 jours de chaque cycle, qui persisteront longtemps. On note en 55.56, des angines blanches à répétition et une furonculose traitée par Bépénicilline* Extencilline* et erythromycine. Le 13.2.56, apparaissent des douleurs des grosses articulations avec signes inflammatoires, et vitesse de sédimentation à 100 - 150 millimètres aux deux premières heu-

res, justifiant une hospitalisation à Lagny (Seine Maritime) et un traitement par le salicylate de sodium. Le 14.3.56; la vitesse de sédimentation étant alors à 125 à la première heure, est prescrit de la pénicilline G : 500800 unités deux fois par jour et du Cortancyl* : 6 comprimés à 5 centigrammes au début, puis baisse progressive jusqu'à 3 comprimés par jour. Le 18.4.56, une appendicectomie lors d'une crise d'appendicite aigue est effectué à Lagny. Le 24.7.56, des hémorragies intestinales font arrêter le Cortancyl*. Mais les douleurs articulaires, évoluant par poussées,.....;...



.....

persistent. Le Docteur VIGOT, lors d'une hospitalisation à Caen le 6.10.57, tente de reprendre le Cortancyl en l'associant à un traitement par le Propidon. De nouvelles hémorragies intestinales font interrompre cette thérapeutique le 18.2.58.

C'est alors qu'une hospitalisation à Paris, Hôpital Lariboisière est envisagée. Le malade restera du 28.4 au 9.6.58, salle Maynier chez le Docteur TRICOT.

Des examens nombreux y sont pratiqués, ne permettant pas de préciser l'étiologie de façon précise. Un bilan hématologique pratiqué ne relève que quelques anomalies de l'électrophorès des protéines plasmatiques, non précisées, mais qui, selon eux, pourraient expliquer en partie l'accélération de la VS. Par contre, les numérations globulaires et plaquettaires, l'étude de la coagulation, les tests immunologiques sont normaux.

Le bilan cardio-vasculaire, tant clinique que radiologique, et électrique, est normal.

"Au total, s'il ne semble pas s'agir de rhumatisme articulaire aigu, le problème étiologique reste entier."

C'est alors qu'est institué un traitement d'entretien par la Nivaquine* avec prescrition d'une surveillance hématologique régulière.

La dose de chloroquine est, d'abord pendant une courte période de 15 jours de 9 comprimés de 100 mg par jour ; puis est abaissée progressivement en quelques mois à 100 mg par jour, pour atteindre en 8 à 9 mois la dose optimum de 3 fois 100 mg par jour.

C'est cette dose qui restera utilisée jusqu'à maintenant soit pendant 10 ans du 9.6.58 au 8.8.68.

Cela sans discontinuer, si l'on accepte un court arrêt de quelques mois en 63, mais durant lequel la reprise des douleurs articulaires et des mémorragies est si nette que l'on réinstitue le traitement. De fait, la chloroquine a eu une excellente action sur l'état articulaire de la malade qui lui permet de vaquer à ses occupations habituelles, et qui réduit la durée des ménorragies à 8 à 10 jours. Elle est d'ailleurs bien supportée cliniquement malgré l'apparition de quelques gastralgies mal précisées et deux NF faites à quelques années d'intervalle se révèleront normales. Et l'état articulaire était excellent à l'entrée de la malade au CHR de Caen en aout 68 et la VS était satisfaisante à 16.43.60 aux 31emes heures.

En fait tout allait bien jusqu'à l'apparition en octobre 1968 de ces troubles musculaires et oculaires.

Elle constate en effet, à cette époque et pour la première fois une gène dans ses mouvements quotidiens, et ceci sans douleurs ; elle consiste en une difficulté à la marche occasionnant surtout une fatigabilité excessive que la malade met d'abord sur le compte d'une vague fatiguge générale. Ces manifestations coïncidaient, d'ailleurs, avec une baisse de l'état général, une asthénie, une anorexie et un amaigrissement non chiffré. Puis l'aggravation de la gênefonctionnelle de la marche (réduction de la longueur de ses pas, de la vitesse d'exécution, du périmêtre de marche) et surtout l'existence de chutes vont l'inquiéter et provoqueront la consultation de Monsieur LOYAU.

Presque en même temps, sont apparus des troubles de la vision (Novembre 1967 ; consultation d'un ophtalmologue pour la correction des verres), revélés tout d'abord par une gêne dans les travaux minutieux de broderie. Cette baisse de l'acuité visuelle ne cessera de s'aggraver en suite sans autre signe fonctionnel, sinon une perturbation de la vision des couleurs constatée vers avril-mai par la malade.

Cette aggravation lente, progressive, se fait sans aucune amélioration, à la fois des troubles oculaires et musculaires.

Lorsque la malade est examinée dans le service de MM. PORIN et LOYAU, Salle la malde se plaint à l'interrogatoire de ne pouvoir marcher sans s'appuyer aux murs, s'accrocher à son lit ou aux objets environnants pour éviter la chute. Car sinon, ses jambes se dérobent sous elle, et dlle tombe après une dizaine de mètres, parcourus difficilement, péniblement, à petits pas traînants. Par ailleurs, elle ne peut se remuer dans son lit, qu'avec de grandes difficultés, devant s'aider de ses bras. Elle ne peut monter les escaliers qu'en s'aggripant à la rampe ; doit s'aider des membres supérieurs pour se lever d'une chaise, s'assoir sans son lit et pour accomplir nombre de gestes de la vie de relation.

A l'examen, la malade, fatiguée, anorexique est maigre (42,5 Kg Poids optium ; 53 Kg). Elle est apyrétique.

Les urines étaient claires, d'abondance normale , ne contenant ni sucre, ni albumine. Les règles étaient abondantes mais régulières, durant une dizaine de jours.

A l'inspection, on s'aperçoit que l'amaigrissement de la malade consiste surtout en une amotrophie majeure des membres, bilatérale et symétrique, proportionnelle à la baisse de force musculaire constatée. Tandis que la pannicule adipeux, bien distribé, persiste.

Les téguments de la malade sont normalement colorés. Les ongles non modifiés dans leur structure ne sont pas pigmentés. L'appareils pileux, d'abondance normale n'est pas dépigmenté. Les cheveux, blonds chatains, sont normaux. A noter une acrocyanose des membres inférieurs avec peau squammeuse et épaissie.

La palpation des muscles est normale. Les mouvements obtenus passivement sont amples, non douloureux. Il n'existe pas de fibrillation musculaire.

Le tonus est diminué de façon bilatérale et symétrique aux quatre membres.

L'étude de motilité volontaire montre une faiblesse musculaire considérable généralisée des membres, du tronc, des ceintures lombaires et scapulaire, et de la nuque. Cette baisse de la force musculaire est bilatérale, symétrique mais prédomine nettement aux membres inférieus aux racines et sur les extérieurs. Tous les mouvements actifs sont possibles mais pour les muscles les plus touchés, la plus légère force antagoniste exercée par l'examinateur arrête ce mouvement. Il en est ainsi pour les muscles de l'extension et de la flexion des cuisses, pour l'extension et à un degré moindre la flexion des jambes ; tandis que les mouvements actifs du pieds sont moins touchés. Aux membres supérieurs, les muscles de mobilisation de l'épaule et de l'avant bras sont diminués dans leur fonction, mais la force de préhension est subnormale.

La faiblesse musculaire des muscles du tronc est objectivée par un signe du trépied, alors que celles des muscles de la nuque est minime.

Des plus, la station debout simple est possible malgré quelques oscillations, mais la station debout sur les orteils, et même sur les talons, est impossible. La marche est lente, fatiguante, à petits pas, le pied se soulevant à peine de terre. Il existe un signe du tabouret.

Le malade se plaint de plus, de mastications difficiles mais l'examen trouveune force normale. On note une dysphagie faire de sensation de bloquage du bolalimentaire au tiers supérieur de l'oesophage à la fois pour les solides et les liquides ; de plus, la voix, quoique claire, est faible et le malade éprouve de la difficulté a articuler certaines syllabes, mange quelques consonnes et se fatigue vite, au point de ne parler que si nécessaire.

Les réflexes ostéo-tendineux, eux, sont tous abolis aux membres ainsi que les réflexes idio-musculaires. Les réflexes cutanés, tant abdominaux que plantaires, sont normaux.

Il n'existe aucun signe subjectif sensitif ; ni douleur, ni paresthésies, mais l'on constate une hypoesthèsie tactile isolée des extrémités des membres inférieurs.

La vibration oscillatoire du diapason n'est pas perçue à la face antérieure des jambes.

L'examen des paires craniennes, mis à part le nerf optique, est normal et les réflexes ostéotendineux de la face, les réflexes cornéens, vélo-palatins et nauséeux sont normaux. La coordination motrice est normale.

Par ailleurs, l'état articulaire est normal ; articulations souples non douloureuses normales cliniquement .

L'appareil cardio vasculaire est normal (Electrocardiogramme : tracé normal)

Le reste de l'examen somatique est négatif.

Examen Ophtalmologique

(Docteur FOUCAULT, CHR Caen le 13.8.68)

-- Acuité visuelle OD 4/10 (-2 dioptries)
OG 6/10 (-1 dioptrie)

Ne lit pas le Parinaud 14 à la vision rapprochés.

--- F U G et F O D - Papilles jaunes à bords nets, atrophiques
- Remaniement maculaire bilatéral poivre et sel
- Vaisseaux normaux.

--- L A F - Dystrophie cornéenne en ailles de papillon, bilatérale, typique de l'intoxication à la chloroquine.
- Tyndall pigmenté du vitré

--- C V Paraît amputé dans le champ temporel et supérieur, surtout le gauche.

En conclusion :

Névrite optique (?)
Remaniement maculaire
Dystrophie cornéenne
certainement dus à la Nivaquine*.

Biologie

Le numération des éléments globulaires et la formule sanguine est normale.

Le dosage du complément donne un résultat de 74 unités C'H 50 par ml.

Le test du latix et la réaction de Waaler-Rose sont négatifs.

La recherche des cellules de Hargraves faite à deux reprises est négative.

Le sodage des transaminases fait le 12 8 donne les chiffres de 56 UI pour les SGOT et 17 UI pour les S.G.P.T.

L'aldolase aérique est augmentée (0,74 U/l) ainsi que l'élimination urinaire de créatine (0,30 g par 24 H), alors que celle de la créatinine est normale.

L'électrophorèse montre une baisse de la sérumalbumine et une hypergammaglobulinémie importante à 30 %.

La vitesse de sédimentation qui est à l'entrée de 16-43-60 aux trois premières heures, est trouvée augmentée le 13.8 (44-66-82).

L'immuno- électrophorèse (pratiquée le 28.8.68 par le Docteur Lanièce, Laboratoire de Biochimie du Service de Pédiatrie, CHU CAEN) montre une augmentation de l'orosomucoïde, de l'haptoglobuline, et de la sidérophiline. Le Docteur Lanièce conclut :

"Aspect de processus inflammatoire aigu non spécifique, d'intensité modérée. La présence BA - BC globulines serait un argument (secondaire) contre l'hypothèse d'un éventuel LED. Il n'y a pas de signes en faveur d'une paraprotéinémie".

Examen musculaire Electrique

22.8.68 Docteur BEAUSSART, Laboratoire d'Electrologie du professeur Agrégé Castaigne. Hopital Salpêtrière. Paris.

"Electrodiagnostic"

La stimulation galvanique des muscles ; premier interosseux dorsal; droit et gauche, radieux gauches, éminence thénar droite, jambier antérieur droit et gauche, pédieux droit et gauche, jumeau interne droit, quadricep gauche donne des réponses vives avec conservation de l'excitabilité par les chocs brefs.

Electromyogramme

Au niveau de tous les muscles explorés les tracés sont du même type, riches par rapport à l'effort effectué par le malade, constitués de potentiels peu amples, polyphasiques et groupés, sans anomalies de regroupement temporel.

Conclusion :

Tracés anormaux mettant en évidence des signes d'atteinte musculaire de type myositique".

Légende ; noter les potentiels polyphasiques dans les radieux et le jambier antérieur gauche, la courte durée des potentiels d'action des unités motrices du pédieux gauche et leur baisse d'amplitude dans tous les groupes musculaires.

Electrorétinogramme
==========

22.8.68 Hotel Dieu Paris.

"Od-OG : Potentiels non enregistrables même après amplification"

La malade sort le 31.8 alors que la chloroquine a été arrêté dès son hospitalisation avec un traitement vitaminique B1 et B6.

Elle revient un mois plus tard le 1.10 On peut noter après environ deux mois d'arrêt de la chloroquine une amélioration nette de l'état musculaire : la malade peut marcher seule, sans appui, son périmètre de marche s'est allongé, elle fait moins de chutes, elle peut se mouvoir dans son lit mais ne s'assoit toujours qu'avec l'aide des membres supérieurs. La dyaphagie et les troubles de la voic ont disparus. Et surtout, elle se fatigue moins lors de ses mouvements.

Par rapport à l'examen précédent le tonus, les reflexes, l'amyotrophise ne sont pas modifiés.

L'examen oculaire pratiqué à cette époque est identique.

L'état articulaire ne s'est pas modifié, la vitesse de sédimentation est à 44.77.94.

Alors qu'une première biopsie musculaire pratiquée le 30.8 ne montrait "aucune lésion des fibres musculaires ni des vaisseaux", la seconde biopsie pratiquée dans les quadriceps Gauche revèle des lésions musculaires

considérables.

Examen histologique de la biopsie musculaire

Docteur ROUSSELOT, Strasbourg.

"Les prélèvements ont portés sur le muscle quadricipital gauche et ont été fixés au liquide de Bouin.

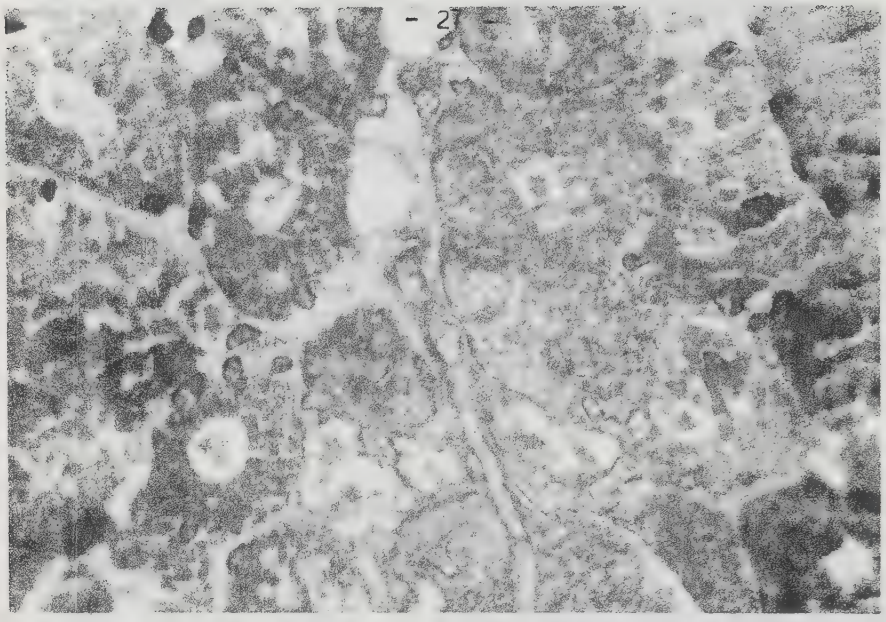
Les lésions sont dispersées sur toute la surface du prélèvement, atteignant des fibres isolées ou par groupe de deux ou trois.

Les fibres peu atteintes contiennent des vacuoles à limites imprécises refoulant les myofibrilles dont la double striation est encore visible. Lorsque les lésions sont plus intenses, toute la fibre est remplacée par un chapelet de vacuoles incomplétement cloisonnées et contenant des mottes grumeleuses acidophiles. A un stade ultime, la fibre s'atrophie et il ne subsiste que quelques noyaux.

Les colorations du glycogène sont positives malgré la fixation aqueuse, mais cette positivité est surtout nette dans les petites vacuoles

Du point de vue purement morphologique, la topographie des lésions et leur aspect histologique permettent de poser le diagnostic de myopathie vacuolaire.

On sait que ce type de myopathie peut être rencontrée dans de nombreuses affections, en particulier dans la paralysie périodique et dans le lupus érythémateux. La richesse des vacuoles en glycogène -- qui n'apparait pas nettement dans ce cas en raison de la technique utilisée -- serait un argument en faveur de la myopathie à la chloroquine. En fait, c'est sur le contexte clinique que de tels aspects morphologiques peuvent être interprétés correctement.



Quand nous revoyons la malade le 2.12.68, l'état musculaire s'est considérablement amélioré ; elle peut se mouvoir seule, ses pas sont plus assurés, d'une longueur normale. La fatigabilité est moindre, le tonus est normal. L'amyotrophie a beaucoup régressé.

A l'examen , l'amélioration de la force musculaire est très nette ; elle est égale dans tous les groupes musculaires, plus nette à droite. Ce qui fait que la force musculaire des extrémités est redevue pratiquement normale, celle de la ceinture scapulaire est subnormale, alors que celle de la ceinture pelvienne est encore diminuée de façon importante.

Les réflexes ostéo-tendineux sont retrouvés aux membres supérieurs sauf le bicipital droit, mais sont encore absents ou très faibles aux membres inférieurs.

La vitesse de sédimentation est à 96-116-117.

Quant à l'examen opthtalmoscopique, il ne montre pas le 3.12.68 de changementsnotables des lésions mais l'acuité visuelle a encore baissé (OD 3/10, OG 4/10).

Lorsque nous revoyons Soeur Marie D.... le 2.3.69, son état musculaire s'est encore améliorée : elle marche normalement, elle marcha normalement, elle vaque a ses occupations sans aide, et se considère guérie. La force musculaire qui est normale partout ailleurs, est subnormale aux racines des membres inférieurs, mais les réflexes ostéo-tendineux rotuliens et achiléens ne sont pas retrouvés. L'amyotrophie a disparu et la malade a retrouvé son poids optimum.

L'état général serait bon s'il n'existait actuellement une période de poussée douloureuse articulaire.

La vitesse de sédimentation est à 90 - 105

De plus, si les lésions oculaires ne présentent guère de changements, l'acuité visuelle est constamment abaissée.

EN RESUME, il s'agit d'une malade jeune, traitée depuis dix ans par le chloroquine à la dose de trois fois cent milligrammes par jour par os, pour une polyarthrite mal étiqueté, existant depuis longtemps, coexistant avec une maladie de Bant traité par splénectomie, et des ménorragies sans cause locale ni hématologique connues. La chloroquine, d'une bonne efficacité; était bien supportée jusqu'en 1967 où apparaissent simultanément des troubles oculaires avec baisse de l'acuité visuelle et des troubles musculaires, déterminant une faiblesse musculaire généralisée prédominant aux membres inférieurs avec amyotrophie. En aout 1968, date de l'arrêt de la chloroquine, la malade ne pouvait marcher ni se mouvoir dans son lit sans éprouver une grande difficulté ; sa vue avait considérablement baissé ; les lésions consistant à la fois en une rétinopathie faite de remaniement spigmentaire maculaire et en une dystrophie cornéenne ; déterminant fonctionnellement une baisse considérable de l'acuité visuelle, une réduction bitemporale du champ visuel, une altération de la vision des couleurs, et des potentiels électrorétinographiques éteints.

Les examens complémentaires révélaient un triple syndrôme ; sérologique, avec augmentation des transaminases SGOT ; électrique, avec des tracès anormaux de type myogène, histologique, fait de myopathie vacuolaire avec

surcharge glycogénique.

L'arrêt de l'administration de chloroquine est contemporain de l'amélioration progressive et de la récession partielle de la myopathie. L'état oculaire de la rétine s'aggravant indépendamment.

LES AUTRES OBSERVATIONS DE DEFICIT NEURO-MUSCULAIRE SURVENANT LORS D UN TRAITEMENT PAR LA CHLOROQUINE.

-:-:-:-

Déjà LANE (1951) (6) notait pour mémoire une faiblesse musculaire survenant chez certains malades lors d'un traitement par la Chloroquine.

En 1956, DUBOIS et coll. (7) avaient décrit une myasthénie insensible à la Prostigmine, chez 6 des 42 malades porteurs d'un L.E.A.D., recevant de la Chloroquine, disparaissent rapidement après arrêt de celle-ci.

Mais, à notre connaissance, ce sont HUMPHREY et REWCASTLE (1963) (8) qui ont décrit pour la première fois une observation détaillée avec investigations électriques et histologiques de ce syndrôme.

OBSERVATION I : HUMPHREY - REWCASTLE (1963), (8)

Femme de 33 ans traitée pour un L.E.A.D. évoluant depuis 8 ans et recevant depuis 5 ans 500 mg de Chloronique par jour.

Elle présente une faiblesse musculaire évoluant progressivement depuis deux ans, généralisée, bilatérale, prédominant aux ceintures scapulaire et surtout pelvienne, mais atteignant tous les membres et également le visage, avec, en plus, une diction nasonnante, une dysphagie et une dysarthrie.

A l'examen ; atrophie modérée,
R.O.T. très diminués aux membres supérieurs
absents aux membres inférieurs
sensibilité normale.

Coexistence des signes oculaires;
baisse modérée de l'acuité visuelle
scotomes centraux bilatéraux,
et d'une dipigmentation capillaire.

Biologie, élévation des S.G.O.T. à 62 u., et de la créatinie urinaire (non chiffrée).

E. N. G., myopathie avec existence d'activité spontanée.

Biopsie musculaire, vacuolisation des fibres musculaires, vacuoles de taille variable (allant jusqu'à occuper toute la fibre) contenant une substance granuleuse constituée de glycogène, de glycolipides et de phospholipides.
Au microscope électronique, dilatation du réticulum endoplasmique, contenant une substance amorphe, stratifiée, osmophile, que l'on retrouve à l'intérieur des 4 endothéliales et péricapillaires et à l'intérieur d'un seul polynucléaire.
* Les noyaux membranes, les myofibrilles, les fibres du collagène et les vaisseaux étaient normaux.

Après un traitement de deux ans par la Prednisone, amélioration progressive de la clinique (force musculaire et réflexes, etc..), de la biologie (transaminases), de l'histologie (biopsie montrant une nette amélioration).

Mais l'acuité visuelle encore baissé.

OBSERVATION 2 : M. BUREAUX, LITOUX P., Mme BUREAU B. (1963) (10)

Femme de 56 ans, traitée pour un lupus érythémateux par la Chloroquine pendant 12 mois (9 mois à 400 mg puis 3 mois à 200 mg).

Conclusion diagnostique : "multinévrite assymétrique avec atteinte prédominant au membre inférieur gauche."

Amélioration en 5 mois, alors que la Chloroquine est administrée de façon intermittente.

Mais aggravation avec fourmillements de la main droite et baisse de la force musculaire, après 15 jours à 500 mg/j. de Chloroquine. Nouvelle amélioration lorsque la Chloroquine est abaissée à 300 Kg/j.

OBSERVATION 3 ; LUFTUS cas I (1963) (9)

Femme de 55 ans, traitée pour une polyarthrite rhumatoïde, par 500 mg de Chloroquine.

11 mois après le début de ce traitement, apparition d'une fatigabilité musculaire dans les cuisses.

A l'examen, le déficit musculaire est important pour les quadriceps et les muscles de la cuisse. Ailleurs, le déficit est inexistant. Les réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs sont absents mais normaux partout ailleurs. Il n'existe pas de signes sensitifs ni de manifestations topiques oculaires.

Malheureusement pour cette observation et aucune autre du même auteur, il n'a pas été fait d'investigations musculaires électriques, ni de biopsies.

Après 13 mois d'administration discontinue de Chloroquine, l'amélioration fonctionnelle est nette et les réflexes ostéo-tendineux redeviennent entièrement normaux au bout de deux ans et cinq mois.

OBSERVATION 4 : LUFTUS cas 2 (1963) (9)

Femme de 57 ans, traitée pour une polyarthrite rhumatoïde par 500 mg de chloroquine.

5 mois après le début de ce traitement : fatigabilité musculaire des cuisses avec atrophie modérée, déficit exclusif des racines et aréflexie ostéo-tendineuse des membres inférieurs.

Il existe une kératopathie légère associée.

L'administration discontinue de Chloroquine suffit pour qu'il apparaisse une amélioration clinique au bout d'un mois, et la guérison totale 18 mois après.

OBSERVATIONS 5 : LUFTUS cas 3 (1&63) (9)

Femme de 55 ans, traitée pour une arthrite inflammatoire aigue

par 500 mg de Chloroquine.

Au bout de trois mois, les réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs ne sont plus retrouvés. Un mois plus tard, apparition de paresthésies importantes dans les cuisses.

A l'examen, il est retrouvé une hyperesthésie tactile dans le territoire des paresthésies et une insensibilité au diapason aux extremités des membres inférieurs. La force musculaire, malgré plusieurs chutes survenues sans cause apparente, est normale à l'examen.

Il coexiste une kératopathie.

Un mois après l'arrêt total de la Chloroquine, l'état s'améliore ; disparition des paresthésies, diapason normal, R.O.T. toujours abolis aux membres inférieurs.

OBSERVATION 6 : LOFTUS cas 4 (1963) (9)

Femme de 70 ans , traitée pour une polyarthrite rhumatoïde par 500 mg de Chloroquine.

Après 15 mois de ce traitement, apparition de faiblesse dans les genoux avec dérobement entrainant des chutes.

A l'examen, déficit musculaire des racines des membres inférieurs, aréflexie tendineuse des membres inférieurs.

Ceci étant survenu alors que la Chloroquine était administrée en discontinuité depuis 8 mois.

On ne connait pas l'évolution ultérieure.

OBSERVATION 7 : WHEESNANT, ESPINOZA, LAMBERT et KIERLAND 1963 cas 1 (II)

Femme de 44 ans traitée pour un lupus érythémateux discoïde, traitée pendant six ans par la Chloroquine à une dose variant de 250 à 750 mg/j.

Après cinq ans de ce traitement, apparition progressive d'une faiblesse musculaire des membres et du cou, prédominant aux membres inférieurs et aux extrémités.

A l'examen R.U.T. diminués aux membres supérieurs, absents aux membres inférieurs, Pas de signes sensitifs.

Signes oculaires : kératopathie bilatérale (oedème, épithélium cornéen) puis rétinopathie (remaniement pigmentaire de la macula).

Transaminases élevées : 1,77 mos/h/ml (nle 1,43)

E.M.G. : myopathie vacuolaire importante avec présence d'une substance ompophile à l'intérieur des vacuoles.

Progressivement, la force musculaire et les réflexes redeviennant normaux après quatre ans d'arrêt de la Chloroquine.

OBSERVATION 8 : WHEESNANT , coll. cas 2 (II)

Femme de 47 ans , traitée pour un lupus érythémateux discoïde par 500 mg/j de chloroquine pendant trois ans et demi.

Après 11 mois de traitement, apparait une faiblesse musculaire des quatre membres, modérée aux membres inférieurs, prédominant aux racines.

Réflexes O.T. absents aux membres inférieurs, diminués aux membres supérieurs.

Pas d'oculopathie.

E.M.G. : impossibilité de conclure à une myopathie ou une neuropathie car des signes en faveur de l'une ou de l'autre coexistent.

Biopsie musculaire ; dégénérescence sans spécificité de quelques rares fibres disséminées.

Récupération de la force musculaire en quelques mois après arrêt de la Chloroquine.

OBSERVATION 9 : WHESSNANT et coll., cas 3, (II)

Homme de 51 ans ayant reçu pendant quinze mois 250 mg de Chloroquine par jour pour une arthrite du genou.

Après quelques mois de traitement, se développe une baisse de la force musculaire des membres inférieurs, puis des membres supérieure

qui reste modéré, avec prédominance aux racines.

R.O.T. absents aux membres inférieurs, très diminués aux membres supérieurs

Signes oculaires : léger oedème de la cornée

E.M.G. : signes mixtes de myopathie et de neuropathie.

Biopsie musculaire ; myopathie vacuolaire modérée.

Amélioration très nette du tableau clinique musculaire quelques mois après l'arrêt de la Chloroquine.

OBSERVATION 10 : WHEESNANT et coll. , cas 4 (II)

Femme de 55 ans, porteuse d'un L.E. discoïde, recevant 500 mg à 100 mf/j. de Chloroquine depuis 4 ans.

Après trois ans de traitement, existence d'une douleur dans les cuisses à l'effort avec baisse de la force musculaire de ce territoire, et des jambes, les membres supérieuurs étant épargnés.

R.O.T. : diminués aux membres supérieurs, diminués aux membres inférieurs avec achillées absents.

Signes oculaires ; kératopathie (oedème de la cornée) rétinopathie, désordre,pigmentaire des deux maculas et scotomes paracentraux.

Transaminases augmentées : 1,62 mos/h/ml.

E.M.G. ; signes de neuropathie surtout avec signeslegers de myopathie.

Une particularité à l'examen électrique ; baisse légere de la vitesse de conduction motrice du nerf péronier.

Biopsie musculaire normale

7 mois après arrêt de la chloroquine, la force musculaire est normale ainsi que la vitesse de conduction du nerf précédemment touché.

OBSERVATION II : WHEESNANT et coll., cas additif, - a - (II)

Femme de 47 ans traitée pour une polyarthrite rhumatoïde par 250 mg de Chloroquine.

Au bout de quelques semaines, apparition d'une faiblesse muscu

ml

laire des membres inférieurs, entraînant une incapacité de marcher qui guérit deux mois après l'administration discontinue de chloroquine.

La biopsie musculaire n'a montré dans ce cas, comme dans les deux cas suivants, qu'une dégénérescence de quelques rares fibres disséminées.

OBSERVATION 12 : WHEESNANT Et coll., cas additif - b - (11)

Homme de 38 ans, traité pour un parapsoriasis par 6 comprimés par jour de Triquine (contenant 25 mg de Quinacrine, 65 mg de Chloroquine, 50 mg de sulfate d'Hydroxychloroquine par comprimé), soit 390 mg/j. de Chloroquine.

Après 6 à 7mois de ce traitement, est apparue une faiblesse musculaire progressive des membres inférieurs et du deltoïde.

Trois mois après l'arrêt de la Chloroquine, on observait une nette amélioration.

OBSERVATION 13 : WHEESNANT et coll,. cas additif - c - (III)

Femme de 62ans traitée pour un lichen plan, par la Chloroquine (à une dose non connue).

Après 4 mois de traitement, apparition d'une faiblesse musculaire des membres inférieurs avec abolition des R.O.T. alors qu'ils sont normaux aux membres supérieurs.

Amélioration modérée après un mois d'administration discontinue.

OBSERVATION 14 : BEGG ET SIMPSON (1964) (12)

Homme de 38 ans, traité pour une arthrite rhématoïde par 250 mg/j. de Chloroquine durant quinze mois.

Après 11 mois de traitement, apparait une faiblesse musculaire des membres inférieurs qui deviendra considérable et s'étendra aux membres

supérieurs et aux maxillaires.

Signes oculaires : kératopathie très légère.

E.N.G. ; neuromyopathie.

Biopsie ; "lymphorragies" non spécifiques.

La chloroquine est poursuivie de façon discontinue et, sous administration d'A.C.T.H. (60 u. x 2/j.) pendant 8 semaines, une amélioration progressive se produit.

OBSERVATION 15 : GARCIN R. RONDOT P. FARDEAU M. (1964-65) (13 - 14)

Femme de 57 ans traitée pour une néphropathie à type de glomérulo-néprhite, d'étiologie inconnue, par 300 mg/J. de Chloroquine pendant 25 mois.

Apparait après 5 mois de traitement une fatigabilité anormale des jambes et des fourmillements sous les orteils. Progressivement, la marche devient impossible jusqu'en septembre 1962 où une amélioration de six mois survient, sans modification de la posologie mais après un traitement physiothérapique.

Au moment de son entrée à l'hopital parisien, il existait une "quadriparésie flasque avec atrophie très importante des membres".

A l'examen ; diminution globale de la force musculaire prédominant aux membres inférieurs et aux racines, amyotrophie très importante, aréflexie globale des membres.

Signes sensitifs : abolition de la sensibilité au diapason à la jambe droite et hypoesthésie tactile des extrémités des membres inférieurs et de la face dorsale des mains.

Signes oculaires ; après 13 mois de traitement, il apparait une baisse de l'acuité visuelle avec diplopie.

A l'examen ophtalmoscopique;; kératopathie (dépôts en rayons de la cornée), rétinopathie (dégénérescence maculaire et périphérique).

Biologie ; augmentation des transaminases S.G.O.T. à 117 u. et S.G.P.T. à 58 u.

augmentation du taux de glycogène dans le muscle prélevé (à 2 reprises) : 2,7 et 2,2 g % (nle 1,2 g %).

E.M.G.: signes de processus myogène de certains muscles, neurogènes dans d'autres, mixtes dans certains autres.

Biopsie musculaire : - vacuolisation intense, variable (simple gonflement de la fibre à grande vacuole l'occupant presque entièrement).

- vacuoles contenant un produit amorphe, présent également dans les cellules endothéliales et qui, au microscope électronique, se révèle être de triple nature ; glycogénique, lipoprotéique, et peut être mitochondriale.

- surcharge glycogénique du cytoplasme, ou disparition des myofibrilles.

- dilatation du réticulim endoplasmique.

Récupération musculaire longue. Après 18 mois, force musculaire quasi normale mais les réflexes O.T. des membres inférieurs sont toujours absents.

Disparition dela vacuolisation lors d'une nouvelle biopsie. Mais le malade est pratiquement aveugle.

OBSERVATION 16 : BLOM ET LUNDBERG (1965) (15)

Femme de 30 ans, traitée pour une polyarthropathie par 250 mg par jour de Chloroquine.

Apparition après 4 mois de faiblesse musculaire des membres inférieurs, fatigabilité, gêne à la montée des escaliers, chutes puis troubles de la déglutition.

A l'examen : atrophie modérée, aréflexie tendineuse aux membres inférieurs, réflexes très diminués aux membres supérieurs avec déficit léger.

A l'E.M.G. ; signes myogènes

A la biopsie ; pas de vacuolisations, mais variation de taille des fibres et augmentation du nombre des noyaux en périphérie, aucun signe inflammatoire, les myofibrilles sont intactes.

Amélioration 4 mois après la Chloroquine. Guérison complète après 2 ans et 9 mois.

OBSERVATION 17 : M HY HAN publie le cas d'une malade, observé du point de vue oculaire, hospitalisée chez M. GARCIN (1965) (16)

Femme de 60 ans, traitée pour une dermato-myosite par 300 mg de Chloroquine pendant 21 mois.

Apparition progressive dès le 13ème mois du traitement d'une aggravation très importante du déficit musculaire aux membres inférieurs.

A l'examen : atrophie musculaire, R.O.T. abolis aux membres inférieurs, pas de signes sensitifs.

Signes oculaires ; acuité visuelle sans remaniement maculaire/ E.R.G. modifié/

E.M.G. ; signes d'atteinte myositique

Biopsie ; myopathie vacuolaire très évoluée.

Récupération musculaire après arrêt de la Chloroquine.

OBSERVATION 18 ; COSTE, BOUREL et coll. (1965) (17) cas I

Femme de 82 ans, traitée pour une polyarthrite rhumatoïde par 500 mg/J. d'hydroxychloroquine et 100 mg de sulfate de Chloroquine.

Deux ans et cinq mois plus tard, existence d'un steppage, augmentant progressivement, de déficit des quadriceps et d'un amaigrissement important (10 kg en un an).

A l'examen : le déficit musculaire est diffus, bilatéral, prédominant aux membres inférieurs, minime aux membres supérieurs. Mais ici, le déficit est plus important aux extrêmités.

- l'amyotrophie est considérable.

- Il existe une hypoesthésie à tous les muscles des extrémités des membres inférieurs.

Il n'y a pas atteinte oculaire, et même l'E.R.C. est normal.

A l'E.M.G., signes neurogènes prédominants.

La biopsie montre l'existence d'une vacuolisation. Le microscope électronique révèle une surcharge en glycogène, en glycolipides et lipoprotéines, et de rares mitochondries dilatées contenant une substance granuleuse. Le réticulum endoplasmique est dilaté, les myofibrilles sont le plus souvent normales avec existence d'un exceptionnel aspect mité. Les cellules adventitielles et endothéliales des capillaires présentent elles aussi, une vacuolisation avec surcharge de même nature.

Un mois et demi après l'arrêt de la Chloroquine, les auteurs notent une amélioration clinique nette quoique légère.

OBSERVATION 19 : JOURNE P., LENOIR P., MOREL., TURPIN J., DUPONT B., BOUREL (Nantes 1965) 18

Femme de 36 ans, porteuse d'un L.E.A.D., traitée par la Chloroquine (300 mg au début puis 100 à 150 mg/j.) pendant 7 ans.

Les auteurs constatèrent :

- une baisse de l'Etat général
- un amaigrissement
- une faiblesse musculaire globale à prédominance rhizomélique avec une amyotrophie importante,
- des R.O.T. normaux, sans signes sensitifs.

Signes oculaires : dégénérescence bilatérale de la macula.

E.M.G. : myopathie

Biopsie : dégénérescence vacuolaire diffuse, vacuoles remplies dun matériel amorphe se colorant en rose au carmin de Best.

Amélioration clinique deux mois après l'arrêt de la Chloroquine et administration de 10 mg/j. de Prednisone, mais E.R.C. éteint.

OBSERVATION 20 : EADIE ET FERRIER (1966) (19)

Femme de 54 ans, traitée pour une spondylite lombaire par la Chloroquine (10 semaines à 250 mg/j. puis cinq mois à 750 mg/j.).

Apparition deux mois après le début du traitement de déficit musculaire des cuisses puis des bras avec, quatre mois plus tard, des fourmillements dans l'avant bras droit et la main gauche.

A l'examen : atrophie musculaire
abolition des réflexes,
aucune modification du tableau après injection de Néostigmine (1,5 mg).

Signes oculaires : kératopathie
dystrophie radiée,
pas de rétinopathie.

Biologie : transaminases augmentées : S.G.O.T. 50u.
S.G.P.T. 43 u.

E.M.G. : myopathie

Biopsie ; myopathie vacuolaire avec surcharge glycogénique

Après quatre mois, la malade a repris une activité modérée.

OBSERVATION 21 : DEGOS, DELURT, CAMBRER, Mme BERNADOU (1966) (20)

Femme de 65 ans traitée pour une aphtose cutanéomuqueuse par 300 mg de Chloroquine pendant quatre mois.

Apparition à cette époque d'une lassitude des membres inférieurs avec impossibilité de monter les escaliers.

Le déficit musculaire atteint exclusivement les racines des membres inférieurs. Il existe une aréflexie mais pas de signes sensitifs.

E.M.G. : signes d'un processus myogène.

Biopsie.: altération modérée , vacuoles rares, noyaux en jonction centrale.

Signes oculaires : début de glaucome

Evolution : amélioration nette trois mois après le début du traitement. Guerison trois mois après.

OBSERVATION 22 : MERINGER, COLVILLE (1967) (21)

Femme de 49 ans traitée pour une arthropathie de l'épaule droite par 250 mg/j de chloroquine pendant trois ans.

16 mois après le début du traitement, faiblesse musculaire avec [illegible]

Atteinte : diminution de la force musculaire prédominant aux racines, sans atrophie ni troubles sensitifs, abolition des R.O.T.

Signes oculaires ; kératopathie

Dystrophie en rayon,

rétinopathie

pointillé maculaire et scotome en anneau bilatéral.

Transaminases S.G.O.T. augmentées ; 56 u.

Phosphatases alcalines [illegible] ; 34 u.

Créatine phospho-kinase augmentée ; 23 u.

Biopsie : rarefaction des fibres,

[illegible]

Nette amélioration après trois mois.

OBSERVATION 23 : PANAHI, BRAUN, GUIRAUDON, DELBARRE (1968) (22)

Femme de 43 ans traitée pour une collagénose de type lupique par 300 mg/j de chloroquine pendant trois ans.

[illegible] mois après le début du traitement, apparition des premières manifestations du déficit musculaire des membres inférieurs ; fatigabilité à la marche sur terrain accidenté et à la montée des escaliers, avec existence d'une discrète dysphagie.

Evolution progressive vers un déficit musculaire très important à prédominance inférieure et rhizoméliques, amyotrophie, dysphagie, troubles de la déglutition, fausse route, rejet des liquides par le nez et aréflexie rotulienne sans troubles sensitifs.

Examen oculaire : flou de la vision

E.N.G. : signes d'un processus neuro-myositique.

Biopsie : (Dr BASSET ,28.9.61)

Existence de vacuolisation diffuse, les fibres intactes étant rares et disséminées.

Les vacuoles sont vides ou remplies d'une substance granuleuse.

Il existe une infime composante inflammatoire.

Malheureusement, l'évolution est fatale et dominée par les troubles de la déglutition (cette observation date de plusieurs années).

OBSERVATION 24 : PANAHI, BRAUN, GUIRAUDON, DELBARRE (1968) (22)

Femme de 49 ans traitée pour une polyarthrite rhumatoïde par 500 mg pendant 4 mois puis 300 mg pendant 9 mois de chloroquine.

Il apparait alors un amaigrissement et une lassitude des membres inférieurs à la montée des escaliers et pour se lever de la position assise.

A l'examen ; atteinte des racines des muscles.

E.M.G. : signes discrets d'atteinte myogène

Biopsie ; dégénérescence vacuolaire.

Décès, 1960 par défaillance cardio-vasculaire.

Ainsi la Chloroquine (ici utilisée sous forme de sulfate) est responsable de manifestations toxiques variées et l'une des plus fréquentes, parmi les plus graves, est sans doute l'atteinte oculaire, que ce soient les kératopathies (oédème superficiel de la cornée et dépôts pigmentaires en rayons,) régressives après l'arrêt du traitement, ou surtout les rétinopathies (à la fois maculaires et périphériques) qui, elles, continuent à évoluer après l'arrêt de la Chloroquine.

Mais ces cas de faiblesse musculaire, assez exceptionnels, il est vrai, soupçonnés dès 1951 par LANE (6) sont intéressants à plusieurs titres.

Il faut dire tout d'abord que le rôle étiologique de la Chloroquine n'a pas été admis par tous d'emblée. Ceci surtout à cause du fait que PEARSON et YAMASAKI (1950) (23) avaient décrit une myopathie semblable à celles ci cliniquement, biologiquement et très rapprochée histologiquement (avec vacuolisation, surcharge glycogénique, sans lésions des myofibrilles ni des autres éléments musculaires, mais avec des manifestations inflammatoires plus importantes) chez un jeune de 15 ans , porteur de lupus érythémateux systémique. EADIE et FERRIER (19) font mention d'une observation semblable (LEVY et coll. Arch. Neuro Psiquiat. SALO PAULO (20, 142-45, 1962) Et dans aucune des deux, il n'est question d'administration des Chloroquine.

D'autre part, DUBOIS et coll. (1956) (7) mentionnent également une pseudo-myasthénie chez 6 des 12 malades porteurs d'un L.E.D. qui font l'objet de sa publication ; et LANG (1965) (2) rapporte une "muopathie vacuolaire" chez une malade porteuse également d'un L.E.D. Mais ces malades que, ce soient ceux,de DUBOIS ou celle de LANG avaient reçu de la Chloroquine de façon prolongée. D'ailleurs, LANG note qu'une rétinopathie s'améliore à l'arrêt du traitement.

Ainsi lors des premières publications où la myopathie était envisagée pour elle - même (HUMPHREY 1963 (8) chez un L.E.D. ; GARCIN ROUDOT

1964 (13) chez une néphropathie d'étiologie inconnue) on se posait la question de savoir qui, de la Chloroquine ou du L.E.A.D; (certain ou possible) était responsable des lésions observées.

Tout fois, maintenant le role direct de la Chloroquine n'est plus mis en doute dans l'apparition de cette myopathie. En effet, l'éventail des cas actuellement publiés fait état d'affections diverses chez les malades qui ont bénéficié de ce traitement (5 affections dermatologiques, 3 collagénoses, 3 polyarthrites chroniques évolutives, 3 monoarthropathies, 1 glomérulo-néphrite). De plus, ce syndrôme est régressif dans tous les cas, par le simple arrêt de la Chloroquine, ou même par son administration discontinue, sans que, dans la majorité des cas, aucune autre thérapeutique ne soit instituée. Enfin, dans 11 cas sur 12, une oculopathie à la Chloroquine coexistait et parfois, un blanchissement des cheveux ou un gout metallique dans la bouche.

D'autre part, une myopathie vacuolaire était publiée en 1961 par SCHLOEDER (25), avec une faiblesse musculaire d'apparition progressive des membres, prédominant aux racines, avec des paresthésies de l'extrémité des doigts, coexistant avec une oculopathie avec les mêmes lesions histologiques, chez un malade porteur d'une photo-sensibilisation. Ceci après un traitement d'Arnodiaquine (cernoquine +); un autre dérivé des 4 amino-quinoléines. Un cas semblable sera d'ailleurs publié en 1965 par m. RENIER J.C. (26).

Ainsi, faut-il admettre avec MERWIN (1965) (27) que toutes les myopathies observées dans le L.E.A.D. sont dues au traitement par la Chloroquine ; ouqu'il s'agit là, comme ailleurs, de deux états pathologiques aboutissant aux mêmes effets. D'ailleurs le tableau histologique dela myopathie lupique n'est pas strictement superposable.

De plus, des lésions histologiques de même type avec vacuolisation musculaire ; ont été observées dans d'autres affections ; dans la pa-

rolysie périodique familiale, (ADAMS 1964 (28)), la dermatomyosite (PEARSON et ROSE 1960 (29)), dans le carcinome, l'arthrite rhumatoïde et au cours du traitement prolongé par les corticostéroïdiens (ADAMS, DERMY-BROWN et PEARSON 1962 (30)), dans le traumatisme (GARCIN, RONDOT (13)) et dans certaines formes de trouble du métabolisme du glycogène (ADAMS 1964 (28)).

Mais; s'il se pose parfois des problèmes de diagnostic différentiel, il n'en reste pas moins qu'actuellement la neuromyopathie à la Chloroquine, maintenant bien connue, peut être décrite comme une entité pathologique avec ses caractères particuliers.

AUTEURS	Sexe	Age	maladie traitée	dose (mg)	Durée avant début
HUMPHREY	F.	33	L E D	500	3 ans
LUFTUS 1	F.	53	P C R	500	11 mois
LUFTUS 2	F.	57	P C R	500	5 mois
LUFTUS 3	F	55	arthrite coude	500	3 mois
* LUFTUS 4	F.	70	P C R	500	15 mois
WHEESNANT 1	F.	44	lupus discoïde	500 à 700	4 ans et demi
WHESSNANT 2	F.	47	lupus discoïde	500	11 mois
WHESSNANT 3	M.	51	arthrite genoux	250	6 à 9 mois
WHESSNANT 4	F.	55	lupus discoïde	500 à 1 000	3 ans
WHESSNANT 5	F.	47	P C R	250	qq semaines
WHESSNANT 6	M.	38	parapsoriasis	390	6 mois
WHESSNANT 7	F.	62	lichen plan	?	4 mois
BEGG - SIMPSON	M.	28	P C R	250	11 mois

GARCIN - RONDOT	F.	57	glomérulo-néphrit.	300	6 mois
BLUM - LUNDBERG	F	30	P C R	250 puis 500	4 mois
MAN	F	60	dermato myosit	300	1 3 mois
COSTE _BOUREL	F	62	P C R	100 chl 500 OHChl	2 ans
JOURNE - LENOUR	F	36	L E D	300 puis 150	?
EADIE - FERRIER	F	54	spondylite lombaire	240 à 750	2 mois
DEGOS - DELORT	F	65	aphtose	300	4 mois
EBRINGER - COLLEVILLE	F	49	douleur épaule D	250	18 mois
PANAHI- BRAUN 1	F	43	L E D	300	16 mois
PANAHI - BRAUN 2	F	49	P C R	500 puis 300	13 mois
Notre C-s	F	35	P C R	300	9 ans et 4 mois

SIGNES CLINIQUES

	Extension du déficit musc.				Atrophie	R O T		Signes Sensitifs
	M I	M S	Visage cou	ORL		M I	MS	
HUMPHREY	+++	+	+	+	+	O	±	O
LOFTUS 1	++	O	O	O	O	O	N	O
LOFTUS 2	++	O	O	O	+	O	N	O
LOFTUS 3	O	O	O	O	O	O	N	++
LOFTUS 4	++	O	O	O	O	O	N	O
WHEESNANT 1	+++	++	±	O	O	O	±	O
WHEESNANT 2	+++	+	O	O	O	±	±	O
WHEESNANT 3	++	+	O	O	O	O	±	O
WHEESNANT 4	+	O	O	O	O	+	±	±
WHEESNANT 5	++	O	O	O	--	--	--	O
WHEESNANT 6	++	+	O	O	--	--	--	O
WHEESNANT 7	++	O	O	O	--	--	--	O

	Extension déficit musc.				Atrophie	ROT		Signes sensitifs
	M I	M S	visage cou	O R L		M I	M S	
Blom-LUNDBERG	+++	±	0	+	+	0	±	0
BEGG- SIMPSON	+++	+	+	0	--	--	--	0
GARCIN-RONDOT	+++	++	+	+	++	0	0	+
MAN	+++	0	0	0	++	0	N	0
CUSTE - BOUREL	+++	+	0	0	+++	0	N	0
JOURNE-LENOIR	++	+	+	0	++	N	N	0
EADIE - FERRIER	++	+	0	0	+	0	0	+
DEGOS DELORD	++	0	0	0	0	0	N	0
EBRINGER-COLLEVILLE	++	+	0	0	0	0	0	0
PANAHI-BRAUN 1	+++	++	+	+	+	0	0	0
PANAHI BRAUN 2	++	+	0	0	0	0	N	0
Notre cas	+++	++	+	+	+	0	0	+

ficit musculaire croissant : + , ++ , +++ ,
minution d'amplitude des ROT croissante : +; ++; +++,
T : 0 = abolis, N = normaux.

- TABLEAU CLINIQUE -

Ce syndrôme neuro-musculaire s'individualise aisement et l'on retrouve de nombreux points communs dans les observations recueillies quant à la clinique, si le terrain pathologique, par contre, est essentiellement variable;

Le sexe des sujets porteurs de ce syndrôme est beaucoup plus souvent féminin que masculin ; mais ceci vient surtout du caractère de la maladie causale ayant justifié l'administration de chloroquine.

On peut faire la même remarque, quant à l'âge qui varie de 28 à 82 ans.

La maladie causale est diverse. On dénombre dans les 25 cas observés ; deux affections purement dermatologiques dont un lichen plan et un parapsoriasis, quatre affections purement rhumatologiques, quatre arthropathies, cinq collagénoses confirmées par la biologie dont quatre lupus erythémateux aigus disséminés et une dermatomyosites, neuf polyarthrites rhumatoïdes, trois lupus erythémateux discoïdes avec cellules de Hargraves toujours négatives, une glomérulo-néphrite d'étiologie inconnue à évolution favorable et une aphtose cutanée muqueuse.

La dose de chloroquin administrée est elle aussi variable ; les malades ont présenté ce tableau pour des doses allant de 250 mg à 1 000 mg par jour, en prises orales fractionnées dans la journée et celà pendant une durée de quelques semaines à 10 ans.

DESCRIPTION CLINIQUE DE L ATTENTE NEURO MUSCULAIRE

Les premiers signes de faiblesse musculaire sont apparus après des durées allant de quelques semaines à 9 ans et 4 mois.

Elle se manifeste au début généralement par une fatigabilité excessive à la marche.

Après avoir débuté aux membres inférieurs (dans tous les cas), elle évolue progressivement vers l'aggravation, pouvant entraîner un dérobement des jambes avec chutes, une incapacité de se relever de la position assise et accroupie, sans s'aider des membres supérieurs. Enfin elle rend la marche et la montée des escaliers impossible sans se tenir, à l'aide des bras, aux objets environnants, ou s'agripper à la rampe.

Un peu après, apparaît une faiblesse musculaire des membres supérieurs qui reste souvent modérés alors que la marche est déjà très difficile. A l'examen, elle est objectivée par une baisse de la force musculaire bilatérale et symétrique, prédominant constamment aux membres inférieurs et généralement aux racines (tous les cas sauf obs. 7 et 18).

Suivant l'extension du déficit musculaire on peut distinguer trois formes de gravité :

- les membres inférieurs sont touchés dans tous les cas : 25
- les membres supérieurs sont atteints dans 16 observations
- les muscles du visage, du cou, du pharynx, ou du larynx sont atteints dans 7 observations.

On relève les formes de gravité :

a) - membres inférieurs seuls : 10 cas

b) - membres supérieurs : 15 cas

c) - membres inférieurs et membres supérieurs, plus groupe musculaire du visage, du cou, du pharynx ou larynx : 7 cas.

Ce déficit musculaire s'accompagne parfois d'amyotrophie qui, quand elle existe ; 11 fois est proportionnelle à la baisse de force musculaire. Elle semble exister dans les formes graves, mais n'est pas constante même dans ces formes (11).

Il y a quasi constamment, sauf dans un cas (18) une modification des réflexes ostéo-tendineux dans le sens de la diminution de leur amplitude allant jusqu'à l'abolition très souvent, et cette diminution des R.O.T. semble

proportionnelle à la gravité du syndrôme présenté.

Cette fréquence et ce caractère de gravité, pris par l'atteinte des reflexes, contraste avec la rareté, la légéreté et l'absence de signification pronostique apparente de l'atteinte sensitive.

Elle est rare : 6 cas.

Elle affecte des modes différents, soit superficielle soit profonde : hypoesthésie tactile s'accompagnant ou non de paresthésie ou même profonde, touchant la sensibilité au diapason (deux cas).

Elle est quelquefois simplement subjective ; douleurs (un seul cas) ou paresthésies à type de fourmillements.

De toute façon cette atteinte neurologique est toujours périphérique. Aucun signe déficitaire cérébral, cérébelleux ou thalamique n'ayant jamais été noté.

Au total il s'agit donc d'un syndrome de déficit neuro musculaire bien individualisé par l'unicité de sa symphtomatologie dans les formes typiques (on verra qu'il en est de même pour les investigations complémentaires)

Il est d'apparition lente et progressive, survenant chez des malades traités pour des affections diverses, au bout d'un temps variable et par des doses variées d'un traitement par la chloroquine.

Au début les signes fonctionnels présentés siègent tous aux membres inférieurs, occasionnant le plus souvent une difficulté à la montée des escaliers ou également une gêne dans les mouvements régis par les muscles de la ceinture pelvienne et des racines, mouvement de se lever de la position assise plus spécialement. Parfois il existe des chutes avec dérobement des jambes.

A ce moment, on peut objectiver à l'examen une baisse de la force musculaire des groupes de muscles de la ceinture pelvienne.

Ce déficit devient évident à la période d'état et présente les caractères décrits précédemment. Alors, la gêne fonctionnelle devient importante aux membres inférieurs, gênant la simple marche. C'est à ce moment, généralement; qu'apparait le déficit des membres supérieurs ayant le même caractère topographique.

Une fois sur deux, il existe une atrophie avec amaigrissement et quatre fois sur cinq une aréflexie, ce qui objective l'atteinte neurologique périphérique.

Plus tard, l'évolution lente mais inéluctable, parfois allongée par des traitements de mécanothérapie, oblige le malade a être confiné au lit, et même a avoir recours à une tierce personne pour sa vie de relation. D'autant plus que le plus souvent, apparaissent des signes d'extension du processus, non seulement au tronc et à la nuque, mais aussi dans les muscles de l'aire O.R.L. ; les masticateurs, les muscles du larynx, du pharynx et même du voile, comme dans l'observation de M PANAHI où l'évolution terminale fatale a été précipitée par des troubles de la déglutition.

On note aussi une fois sur deux la coexistence d'une autre manifestation toxique de la Chloroquine. Non par tant le blanchissement des cheveux, rare (HUMPHREY (8)) ou le gout métallique dans la bouche (21), les gastralgies ou nausées, que les redoutables complications oculaires.

Elles peuvent d'ailleurs procéder les manifestations neuro-musculaires : elles sont souvent comtemporaines et parfois les suivent, si les kératopathies régressent à l'arrêt du traitement, les rétinopathies elles, continuent d'évoluer malgré cela ; et c'est ainsi que latentes fonctionnellement et même à l'examen ophtalmoscopique (sauf peut être à l'électrorétinogramme) elles peuvent se révéler alors même que les signes neuro-musculaires s'améliorent.

EVOLUTION CLINIQUE

	Conduite thérapeutique			Conduite	
	Disc. Chl.	Arrêt Chl.	Autres th.	Délai d'amélioration	Guérison
HUMPHREY		+	Prednisone	?	?
LOFTUS 1	+		0	13 mois	2ans, 5mois
LOFTUS 2	+		0	1 mois	18 mois
LOFTUS 3		+	0	1 mois	?
LOFTUS 4	+		0	?	?
WHEESNANT 1		+	0	5 mois	3ans $\frac{1}{2}$
WHEESNANT 2	+		0		3 mois
WHEESNANT 3		+	0	3 mois	?
WHEESNANT 4		+	0	6 sem.	7 mois
WHESSNANT 5		+	0		2 mois
WHEESNANT 6		+	0	3 mois	?
WHEESNANT 7	+		0	1 mois	?
BEGG-SIMPSON	+		ACTH	4 sem.	7 mois
GARCIN-BONDOT		+	0	3 mois	1an et demi

BLOM-LUNDERG	+	0	4 mois	2 ans 9mois
MAN	+	0	18 mois	?
COSTE_BOUREL	+	0	1mois $\frac{1}{2}$	?
JOURNE-LENOIR	+	Prednisone	?	?
EADIE-FERRIER	+			4 mois
DEGOS-DELORT	+		1 mois	5 mois
EBRINGER-COLVILLE	+		3 mois	?
PANAHI BRAUN 1	+			
PANAHI BRAUN 2	+			
Notre cas	+		4 mois	?

E V O L U T I O N

En effet, si l'évolution spontanée semble inéluctable, le syndrôme neuro-musculaire des intoxications par la Chloroquine régresse nettement dès l'arrêt de l'administration de celle-ci, ou simplement la discontinuité de sa prescription.

Dans tous les cas, où cela a été fait, l'amélioration clinique, électrique et même histologique est rapide, progressive et complète dans toutes les observations où le recul est suffisant. Et cela seul permet de justifier la connaissance de ce syndrôme et par là cette étude, si besoin en était.

Les facteurs cliniques les plus importants sur lesquels on est autorisé à fonder les critères d'amélioration, outre la récupération de la force musculaire qui, quoique rapide, est très progressive et n'est spectaculaire qu'au bout de quelques mois, semblent être :

- tout d'abord et très vite, l'amélioration de l'état général du malade et sa sensation de mieux être, la reprise du poids qui reste ascendante, et cela dès la première semaine,

- la guérison n'est qu'apparente lorsque la force musculaire est redevenue normale, ce qui s'obtient en quelques mois, mais les critères tels que la réapparition et la normalisation des réflexes rotuliens ou la normalisation de l'examen électrique ou de la biopsie, dans un autre plan, demandent souvent un an ou plus pour se normaliser.

FORMES CLINIQUES

A côté de cette forme typique, le plus souvent rencontrée, il existe des formes cliniques :

- Elles sont d'ailleurs de peu d'importance, ou tout au moins se différenciant peu de la forme typique.

- En effet, le terrain des malades présentant cette affection est surtout en rapport avec la maladie causale.

- La dose et la durée, l'apparition des signes de début, sont variables et ne permettent pas de parler de forme clinique.

- Il est cependant des formes où l'atteinte, quoique toujours progressive, des nerfs et des muscles est d'évolution plus rapide, ou dans lesquelles, d'emblée l'existence deslésions parait plus étendue qu'habituellement.

Mais s'agit-il là aussi, dans ces formes graves d'emblée , d'une sensibilité individuelle particulière, caractère qui, à priori, apparait primordial et pour lequel on retrouve fréquemment des arguments.

Plus intéressantes sont les formes selon la symtomatologie. Certaines en effet paraissent cliniquement p urement musculaires mais on verra qu'électriquement il n'en est pas de même.

Toutefois dans un cas (JOURNE (18)), on a obtenu des réflexes ostéo-tendineux normaux et une autre fois, ils étaient peu diminués d'amplitude (WHEESNANT (11).

Quoique la plupart des cas soient purement moteurs, cliniquement, certains malades se sont plaints ou ont présenté un déficit sensitif.

Qu'ils soient purement subjectifs ; une forme algique, exceptionnelle, une forme avec paresthésie, ou qu'ils s'accompagnent de signes objectifs déficitaires tactiles ou profonds (diapason).

Particulièrement surprenante est la forme de multinévrite observée par MM BUREAU et coll. (10) où, malheureusement, il n'a pas été fait d'examen électrique ni de biopsie, mais qui évoluait, elle aussi, parallèlement avec l'administration de Chloroquine. Il faut en rapprocher le cas 3 de LOFTUS (9).

Il est aussi des formes compliquées. Complications cardiaques comme des signes obtenus à l'E.C.G. (WHEGSNANT I : bloc ventriculaire régressif (II) et GARCIN ; allongement de P.R. ou complications de la déglutition qui sont dues directement semble-t-il au même processus toxique de la Chloroquine. Les complications oculaires elles, passent souvent au premier plan lorsque la force musculaire s'améliore.

Il est d'autre part des formes selon lefacteur étiologique causal : que ce soit la Chloroquine sous forme de sulfate le plus souvent (Nivaquine en France) ou de diphosphate (Aralen au I.S.A. et dans le Commonwealth) Resochin dans l'Europe continentale, en Scandinavie, en Allemagne, en Pologne), ou l'Hydroxychloroquine (RENIER (26)) ou même l'Amodiaquine (SCHLEDER (25)); un autre dérivé des quatre aminoquinoléines. Cliniquement, électriquement, histologiquement, elles sont superposables et leur étiologie est certainement commune. Il n'existe pas à notre connaissance de cas semblables décrits pour les autres antipaludéens.

Le tableau clinique de cette intoxication est donc relativement univoque et de toute façon, bien individualisable.

Mais, si malgré cela, on n'a pas tout de suite incriminé le traitement antipaludéen, c'est que bien d'autres tableaux cliniques s'en rapprochent et qu'il n'était pas si simple de les éliminer.

D I A G N O S T I C D I F F E R E N T I E L

-*-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

En effet, dans nombre de cas, la maladie causale traitée est une collagénose et dans plusieurs cas, elle peut être tout au moins discutée (PANAHI (22)).

- Si les problèmes diagnostiques posés par les atteintes neuromusculaires des connectivites sont assez simples à résoudre pour ce qui est de la périartérite noueuse à forme polymyositique avec neuropathie périphérique ou de la neuropyosite de Sénator car la biopsie musculaire tranche alors la question, le problème devient difficile lors dun lupus avec ses manifestations myopathiques rares, mais possibles.

- Il s'agit alors d'une myopathie rhizomélique à dominance pelvienne qui peut comporter une histologie de myopathie vacuolaire (PEARSON ET YAMOSAKI 1968 (23)) .

En fait, cette myopathie lupique est cliniquement plus préoccupante encore, d'évolution plus rapide et surtout douloureuse avec un syndrôme inflammatoire biologique évident ; et accompagne une poussée aigue de la maladie. De plus, si histologiquement, la morphologie des lésions vacuolaires est la même, il existe des stigmates inflammatoires avec infiltration cellulaire importante en amas, semis ou traînées, de cellules inflammatoires, alors que cela est inexistant pour la myopathie de la Chloroquine.

- De plus, si à la thérapeutique antipaludéenne est associé un traitement corticonique, il faut là aussi discuter la myopathie des corticoïdes d'ailleurs plus fréquente (PANAHI - BRAUN (22 - 31)).

Un déficit musculaire, peu bruyant, rhizomélique et bilatéral en est le fait, mais jamais il ne s'accompagne de signes neurologiques. D'ailleurs l'évolution qui est plus rapide, tant dans son apparition que dans sa régression qui est plus franche, est aussi d'extension moindre ; jamais les muscles de la face, de la sphère O.R.L. ou, qui plus est, viscéraux ne sont atteints. A la biopsie, si la vacuolisation est présente, la coexistence de tous les autres modes cellulaires de régression l'en distinguent. A l'E.M.G. les signes y sont purement myogènes.

Enfin et surtout, le test simple à faire l'arrêt de la Chloroquine suffit d'ailleurs, mais tardivement, à confirmer le diagnostic.

S I G N E S E L E C T R I Q U E S

-:-:-:-:-:-:-

Si nous individualisons les résultats montréspar les examens d'exploration électrique, musculaires et neurologiques pratiqués chez ces malades , c'est que là aussi, le tableau représenté est bien individualisé et se retrouve similaire dans chaque cas, quoique avec des variantes.

Il s'agit en effet, d'une meuromyopathie ou la composante neurogène apparait ici plus nettement encore , que dans la clinique.

Les signes de processus pathologiques myogènes étaient tout d'abord nets, dans tous les cas ; qu'ils se traduisent par une diminution de l'amplitude et de la durée des potentiels d'action des unités motrices ou par une augmentation du pourcentage des potentiels d'action polyphesiques, ou généralement par tout cela à la fois, ces signes étaient évidents et parfois si marqués que l'on pouvait parler de myosite.

Mais le plus souvent, ils dominaient d'autres signes tout aussi fréquents, mais parfois masqués par eux, ou tout au moins au second plan. En effet, les signes d'atteinte neurogènes tels que l'existence de potentiels de fibrillation, la diminution du nombre des unités motrices et parfois la baisse du pourcentage de potentiels d'action polyphasiques , étaient souvent si importants, qu'il était impossible de trancher et de savoir lequel de ces deux processus était dominant, ce qui a fait parler de trace mixte et de neuromyopathie.

Une fois d'ailleurs les signes neurogènes étaient au premier plan, alors que quelques rares signes myogènes les accompagnaient.

Ce qui est plus parlant encore c'est la coexistence de ces divers types de tracés à l'E.M.G. chez un même malade et même dans des points différents du même muscle au même examen.

Les autres investigations électriques, plus rares, concernent la mesure de la vitesse de conduction nerveuse dans les nerfs moteurs ou sensitifs. Une seule fois cette vitesse de conduction dans l'neurome moteur a été trouvée abaissée (11,4) et elle s'est normalisée ensuite. Une autre fois (12), elle était à la limite inférieure de la normale. Par contre, la vitesse de conduction nerveuse à toujours été trouvée normale dans le nerf afférent.

Ce type de tracé aide d'ailleurs amplement au diagnostic, surtout en ce qui concerne la myopathie des corticoïdes qui, comme on sait, est purement myogène.

Mais cela pose un problème pathogénique important, car si la chloroquine était directement en cause; elle toucherait à la fois le muscle et le nerf, ou alors lun des déficits serait secondaire à l'autre, ou peut être, la chloroquine agirait-elle indirectement en modifiant le métabolisme, ou le processus enzymatiques régissant le métabolisme de la cellule musculaire ou la physiologie du nerf.

- A N A T O M O - P A T H O L O G I E -

En ce qui concerne les résultats obtenus histologiquement sur les coupes de biopsie musculaire, c'est le caractère spécifique de la lésion typique que l'on remarque.

Si, dans ce cas, la biopsie musculaire était normale (11,4) quoique cela mérite une remarque ; en effet tous les groupes musculaires ne sont pas touchés simultanément et dans notre cas ce n'est qu'à la deuxième biopsie que nous avons pu observer la lésion dans tous les autres cas, il existait des anomalies histologiques.

Elles furent parfois non spécifiques et n'apportant que peu de renseignement ; dans cinq cas (11,2, 11,5, 11,6, 11,7, 12) seule une dégénérescence cellulaire non spécifique de quelques rares fibres disséminées furent observées. Mais le plus souvent (12 cas sur 18) il existait un phénomène de vacuolarisation de fibres musculaires.

Bien que parfois de peu d'ampleur et topographiquement peu étendu ce type de lésion présentait, comme dans les cas typiques de myopathie vacuolaire, un caractère d'unicité quant à sa description.

Typiquement, la vacuolarisation est franche, diffuse dans les muscles atteints, épargnant très peu de fibres.

Elle est toutefois observée chez le même malade et au même examen microscopique d'une façon variable quant à l'ampleur des modifications qu'elle entraîne. En effet, dans le même groupe musculaire et sur le même champ d'observation peuvent coexister dans les fibres voisines, les différents aspects.

Elle réalise des images différentes allant d'un simple gonflement de la fibre et éloignant les myofibrilles entre elles en élargissant les

espaces existants, à la constitution d'une énorme vacuole arrondie, remplissant pratiquement tout l'espace de la cellule, repoussant et tassant à la périphérie les myofibrilles existantes et les éléments.

A côté de ces aspects extrêmes peuvent se voir fréquemment les cas ou de multiples vésicules vacuolaires se groupent au centre de la fibre ou la périphérie de la cellule, voisinant souvent au centre avec des vacuoles de diamètre plus important, ou se fondant en une seule grosse vacuole au centre, entourée de vésicules très petites, ou réalisant des images trabéculaires dune vacuole, divisée par des fines membranes reliées par ces trabécules à la périphérie de la cellule ou de plusieurs vacuoles serrées, accolées les unes aux autres et reliées entre elles.

De toute façon ces vacuoles sont toujours situées à l'intérieur de la fibre, en position centrale et ne sont jamais retrouvées dans les autres types de cellules de l'infrastructure masculaire.

En coupe longitudinale, elles apparaissent lorsqu'elles sont importantes allongées ou ovalaires , bien limitées, repoussant les autres éléments en dehors d'elles et, à priori, sans léser ces éléments.

Leur contenu est variable, un seul point commun ; elles se colorent toujours en rouge ou tout au moins en rose vif au carmin de Best.

Mais elles apparaissent soit optiquement vides, soit contenant une substance granuleuse, d'ailleurs de grains hétérogènes, existant dans le cytoplasme extra-vacuolaire.

Ce contenu granuleux a d'ailleurs été dans deux cas différents retrouvé en dehors des fibres, dans le cytoplasme des cellules adventicielles des capillaires, des cellules endothéliales de mêmes capillaires et même une seule foi (8) à l'intérieur d'un cytoplasme d'un polynucléaire situé dans la lumière de ce capillaire.

Une autre carectéristique très importante de cette myopathie vacuolaire est la constante surcharge glycogénique retrouvée dans des cas typiques. Existant non seulement à l'intérieur des vacuoles qui se colorent au carmin de Best mais aussi à l'extérieur dans le Sarcotemme le plus souvent. Cela a d'ailleurs été démontré une fois macroscopiquement (13).

Par ailleurs, les autres constituants de la fibre musculaire paraissent peu modifiés, tout au moins en microscopie optique, si ce n'est l'aspect des noyaux.

Dans de très nombreux cas en effet; et même dans certains cas où la vacuolisation n'existait pas, de nombreux noyaux étaient situés en position centrale dans la fibre et même très souvent à l'intérieur de la vacuole. Alors que les noyaux périphériques n'étaient pas modifiées dans leur aspect, ces noyaux situés centralement étaient hypertrophiés, gonflés, arrondis, au réseau chromatinien bien visible et avec un nucléole proéminant.

A côté de cela, les éléments sarcoplasmiques n'étaient pas apparemment modifiées, ni les membranes cellulaires, ni celles du noyau, ni les myofibrilles. En effet, quoique souvent raréfiées , tassées excentriquement; ce qui modifie leur groupement en coupe transversale (les champs de Conheim) étant souvent modifiés), leur striation était conservée et sans modification. D'ailleurs, en coupe longitudinale, leur aspect individuel et collectif était rigoureusement normal, là où la vacuole n'existait pas et où ne s'exerçait pas de pression importante.

En dehors de la fibre, les éléments extra et inter cellulaires étaient normaux, notamment les éléments du collagène et les vaisseaux. Les nerfs étaient rigoureusement normaux aux colorations spéciales et les plaques motrices n'étaient pas modifiées.

De plus, il n'existait pas de signes d'inflammation ; les cellules de type inflammatoire étaient fort rares, sans groupement particulier et

souvent on n'en retrouvait aucune. Ce caractère est important car il permet de faire un diagnostic histologique, les différenciant de nombre d'autres lésions et notamment des myopathies des connectivités.

Des précisions sont obtenues par l'examen au microscope électronique (8,13) et notamment sur la nature du contenu granuleux des vacuoles. Mais ici les conclusions divergent selon les auteurs.

Elles ont pourtant des points communs ; c'est que ce contenu est hétérogène et de nature diverse et que, l'un des constituants constamment retrouvé est le glycogène, bien reconnaissable à sa structure en grains particuliers.

Pour HUMPHREY (8), des glycolipides et des phospholipides sont également reconnaissables , ces structures phospholipidiques stratifiées et osmophiles étant d'ailleurs retrouvées dans les cellules adventielles et endothéliales et des polymucléaires.

Pour Mr LAPESLE (13), des constituants, outre le glycogène (retrouvé d'ailleurs en bien plus grande densité encore en dehors des vacuoles), tels que des structures sphériques volumineuses, réalisant des "figures myéliniques", de nature lipoprotéinique et d'autres éléments plus petits osmophiles, d'origine peut être mitochondriale, peuvent être reconnus constamment dans ces vacuoles.

Les autres structures cellulaires, en microscopie électronique, sont plus ou moins altérées. Les noyaux, optiquement modifiés, ne sont pas structurellement anormaux. Les myofibrilles sont dans leur presque totalité intactes. Seules, d'exceptionnelles fontes des stries Z et la distorsion des myofilaments intéressés sont observées par HUMPHREY. (8) alors que M LAPRESLE (13) note dans de très rares cellules lésées, un aspect "mité" des myofibrilles, ou la désorganisation des myofilaments ou leur disparition complète dans certaines zones.

Une observation constamment retrouvée est la dilatation du réticulum endoplasmique (8 - 13) qui est littéralement "bourré" des mêmes éléments granuleux précédemment décrits, en particulier au voisinage des vacuoles.

Les mitochondries sont pour la plupart normales, même au voisinage des vacuoles. Quelquefois, quelques grains noirâtres à la coloration du Pb (du glycogène) apparaissent accumulés entre les crêtes (13). Mais en situation et place des mitochondries, on retrouve parfois des figures myéliniques de part et d'autre des stries. (13)

En conclusion, il s'agit d'un type de lésion histologique apparaissant spécifique de cette intoxication par la Chloroquine, ou tout au moins, par les antipaludéens de synthèse. Sans aucun contexte inflammatoire, cette lésion réalise dans les cas typiques (et il s'agit généralement de formes généralement graves), une myopathie particulière, faite de dégénérescence des fibres musculaires elles-mêmes et d'elles seules, réalisant une vacuolisation importante et qui s'accompagne d'une surcharge cytoplasmique particulière, notamment en glycogène.

Il aurait été intéressant de savoir si cette surcharge glycogénique était retrouvée histologiquement dans les cas de dégénérescence sans vacuolisation et, qui plus est, de savoir quel était le type de cette dégénérescence, et les modifications qu'elle apportait au auxquelles elle succédait. Mais malheureusement, le compte rendu histologique dans ces cas est laconique, sans aucune description de détail.

En effet; l'existence d'une telle surcharge cytoplasmique aurait permis de dire qu'elle était un des aspects essentiels de la lésion observée, alors que dans le cas contraire, il s'agirait sans doute d'un effet secondaire du processus causal.

Néanmoins, les renseignements de l'histologie et de l'histochimie même dans les cas typiques sont limitatifs et la question se pose de savoir qu'elle est l'origine de cette surcharge glycogénique, de cette présence anormalement importantes des phospholipides et des lipoprotéines, du rôle joué dans le métabolisme de cette cellule lésée par l'ergastoplasme, par le noyau, par les mitochondries.

Il apparait en effet que l'activité importante du noyau et notamment du nucéole n'est certainement pas sans rapport avec l'activité augmentée du réticulum endoplasmique, qui comme on sait, est le siège électif de synthèse du nombre de protéines et d'une activité enzymatique intense. Le quel ergastoplasme est en rapport étroit, le microscope électronique le montre, avec les vacuoles formées.

HUMPHREY ET REWCASTLE (32) ont montré ensuite que les vacuoles observées provenaient de la dilatation même du réticulum endoplasmique, et exclusivement du réticulum endoplasmique longitudinal. En effet, ils ont observé que le contenu de l'ergastoplasme transversal était normal, alors que c'est dans le système longitudinal que l'on trouvait le matériel de surcharge et c'est ce système qui était dilaté et qui donnait naissance aux vacuoles.

D'autre part, les colorations histochimiques, effectuées par les mêmes auteurs, ont montré que l'activité enzymatique de la succino-deshydrogénase; de la lactico-deshydrogénase, de l'adénose triphosphatase et de la phosphomylase, qui était normale dans les fibres musculaires intactes était nulle dans les fibres musculaires touchées, y compris dans les vacuoles.

Par ailleurs les mitochondries, elles, n'apparaissent pas modifiées, ni dans leurnombre, ni dans leur morphologie, ni même dans leur situation. Simplement, quelques granules de glycogènes ont été découverts rarement entre leurs crêtres et elles paraissent remplacées parfois près des stries par des "figures myéliniques". Les autres éléments du sarcoplasme ne paraissent pas, apparemment, participer , tout au moins directement, à la

pathog nie de cette affectation. Les myofibrilles en effet sont le plus souvent intactes quoique parfois raréfiées, si l'on excepte cette exceptionnelle fonte des stries.

Comme le pensent REWCASTLE et HUMPHREY (32); il semble que l'atteinte rare des myofibrilles ne soit que secondaire, et n'apparaisse que tardivement.

Il apparait donc, au vu de cette étude, que les éléments extra cellulaires de la fibre musculaire striée ne participent pas directement au processus. Et tout particulièrement les vaisseaux qui sont normaux, ainsi que les nerfs et les neuromes, et les plaques motrices qui dans aucune description ne présentent d'anomalies morphologiques.

Le processus pathologique primaire semble donc bien siéger dans la cellule musculaire au niveau du sarcoplasme lui-même.

LESIONS HISTOLOGIQUES EN MICROSCOPIE OPTIQUE

		Dégénérescence non spécifique disséminée			MYOPATHIE VACUOLAIRE							
	Biopsie Normale	sans précision	atrophie	lymphorragies	vacuoles	infiltrat inflammatoire	lésions nerveuses	Extension Vais	Extension Autres	noyaux centraux	surcharge glycogènes	
HUMPRHEY					+	0	0	+	+	+	+	
WHEESNANT 1					+	0	0	0	0	+	+	
WHEESNANT 2		+			0	0	0	0	0	+	0	
WHEESNANT 3		+			+	0	0	0	0	+	0	
WHEESNANT 4	N											
WHEESNANT 5					0							
WHEESNANT 6	+				0							
WHEESNANT 7					0							
BEGG-SIMPSON		+		+	0							
Garcin-RONOT					+	0	0	+	0	+	+	
COSTE_BOUREL					+	0	0	+	0	+	+	
BLOM-LOMBERG			+		0							
MAN					+							
JOURNE-LENOIR					+	0	0	+	0	+	+	
EADIE-FERRIER					+	0	0	0	0	+	+	
DEGOT DELORT					+	+1	0	0	0	+	0	
EBRINGER COLEEVILLE					+							
PANAHI BRAUN 1					+	+1	0	0	0	+	?	
PANAHI BRAUN 2					+	0	0	0	0	0	?	
Notre Cas					+	0	0				+	

EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

	HUMPRHEY	GARCIN-RONDOT	COSTE-BOUREL
e de Lipo- es		+	+
ce de Clyco- s et de Phos- ides	+		+
Untactes			
rilles Except. aspect. pathol.	+	+	+
tion du Réticulum	+	+	+
rge Glycogénique	+	+	+

C O M M E N T A I R E S

-:-:-:-:-:-:-:-:-

On peut remarquer, tout d'abord, avec WHEESNANT (11), GARCIN et RONDOT (13), EADIE et FERRIER (19), qu'il y a une discordance entre la gravité, la rapidité d'apparition et d'évolution du syndrôme musculaire, et entre la dose et la durée d'administration de la Chloroquine.

En effet, la baisse de la force musculaire est obtenue avec des doses variant entre 250 et 1 000 g après une durée de traitement allant de quelques semaines (11-5) à 9 ans et quatre mois. (notre cas). De plus, les formes les plus graves (8, 11,1, 13, 18, 19, 21, notre cas), cliniquement et histologiquement, sont survenues chez des malades ayant reçu des doses de 300 à 750 mg se sont apparues au bout de deux mois (19) à 9 ans et 14 mois (notre cas).

Par ailleurs une dose de 1.000 g (11,4) n'a entrainé qu'au bout de trois ans un syndrôme de faiblesse musculaire qui était modéré aux membres inférieurs et minime aux membres supérieurs.

Ces contatations et la rareté du syndrôme clinique présenté, est en faveur d'un facteur individuel déterminant dans l'apparition de cette affection. Ce facteur individuel, quel est -il ?

- Doit - il être considéré comme une susceptibilité individuelle à la Chloroquine et assimilable à une intolérance médicamenteuse ? Mais alors, l'apparition des troubles ne serait-elle pas plus précose, plus bruyante, d'évolution aigue et surtout accompagnée ou précédée par d'autres manifestations aigües, graves , générales ; digestives ou autres.

Cette toxicité est-elle due à une agressivité particulière dela Chloroquine pour l'organisme dont la plupart des sujets se défendent bien parce qu'ils y sont aptes. Et alors, la toxicité neuro-musculaire et peut être oculaire se manifesterait au bout d'un temps plus ou moins long, quand l'organisme intéressé devient inapte à y remédier. Et ceci, soit parce que la

maladie pour laquelle ils sont traités les met en état de moindre défense, soit parce que le processus de défense contre l'agression toxique de la Chloroquine leur fait défaut, soit parce que ce processus qu'ils possédaient jusqu'à maintenant leur manque brusquement pour une raison quelconque, soit parce leur potentiel défensif est débordé progressivement et n'arrive plus à faire face aux besoins.

Pour répondre à cela , il faut faire plusieurs remarques :

- Tout d'abord, si au début, les affections au cours desquelles se rencontrait cette manifestation étaient essentiellement des collagénoses et pouvaient poser le problème d'une autre forme particulière, il apparait maintenant que le caractère nosologique diffus de ces affections ne permet plus d'envisager une telle hypothèse.

- D'autre part, et pour d'autres raisons, les suppositions qu'un facteur de défense manquerait à ces malades soit initialement, soit secondairement, paraissent peu probables cas, là aussi, l'évolution serait plus brutale et plus bruyante.

- Plus séduisante est l'hypothèse que ce n'est que progressivement que se trouverait débordé l'organisme pour faire face au processus toxique de la Chloroquine. surtout lorsque l'on sait que celle ci ne s'élimine dans les urines que dans une proportion de 10 à 20 % de la dose journalière (33), qu'elle se fixe en partie dans les tissus à un degré moindre il est vrai dans le muscle mais plutot dans le foie, la rate, les reins, les poumons (34) et que l'on constate que l'administration discontinue de Chloroquine suffit à prévenir ou à guerir ses manifestations toxiques neuro-musculaires et cornéennes.

En effet; si le fait que la Chloroquine ne se trouve dans le muscle que dans une proportion relativement faible par rapport à nombre d'autres tissus peut parraître troublant, il faut noter que de même, comme l'a comtré un auteur américain (WERTERHOLM,) (35), elle ne se retrouve fixée dans la rétine qu'également avecun pourcentage inférieur à celui de la moyenne de l'orga-

nisme, et que pourtant, elle y est responsable de par son accumulation seule, semble-t-il, de la rétinopathie observée.

En effet; cet auteur (35) a pu effectuer des observations histologiques nécropsiques chez une malade présentant un L.E. discoïde et traitée pendent 6 ans par 200 mg de Chloroquine. Elle souffrait d'une rétinopathie constituée de scotome en anneau, péricentral, qui s'est aggrandi, même après l'arrêt de la thérapeutique. L'examen microscopique des rétines prélevées révéla qu'au niveau des scotomes, il existait des dépots fluorescents aux rayons U.V. Il s'avèra qu'à l'emploi d'une méthode spéciale, dûe à BRODIES (analyse fluorométrique quantitative de l'homogénéité rétinienne). Cesdépots étaient constitués de Chloroquine. Surtout on observait dans ces zônes une réduction sévère et étendue du nombre des cônes et des bâtonnets et de leurs noyaux, et ceci explique la non réversibilité de cette rétinopathie. De plus, de grandes cellules pathologiques "bourrées" d'un matériel pigmentaire homogène étaient reconnaissables dans les zônes léséas, dans les couches nucléaires externe et plexiforme externe. L'auteur attribuait ces constatations et la totalité des lésions présentées à la Chloroquine, sans pouvoir, pour autant, en expliquer le processus primaire.

Malheureusement, l'analogie n'existe pas apparamment, car on n'a pas pu mettre en évidence jusqu'à maintenant, de Chloroquine dans le matériel musculaire ou dans la cellule de la fibre musculaire. Toutefois, l'intérêt de cette observation est ici dans le fait que l'on peut y trouver la preuve de la toxicité directe de cette drogue sur les cellules intéressées.

Donc, on peut dire au seul vu de la clinique ;

- qu'il existe un facteur organique dans l'apparition de ce syndrôme neuro-myopathique.

- que ce facteur existepar défaut et qu'il est le fait de sujets intéressés par cette manifestation toxique ;

- qu'il semble être dû à l'apparition progressive d'une impossibilité de l'organisme, ou plus précisèment de certains tissus de cellules, et notamment celles du muscle strié à neutraliser une action novice et toxique de la Chloroquine elle-môme ou d'une de ses conséquences métab oliques.

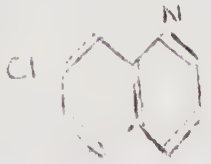
Ceci d'ailleurs concorde avec les conclusions de l'examen anatomopathologique. Se référant à divers auteurs, HUMPHREY et REWCASTLE (32), en effet, remarquant que le système longitudinal du réticulum plasmique, touché par cette affaction, est un lieu de métabolisme intra-cellulaire important (alors que le système transversal est concerné surtout par l'excitation dela fibre musculaire.)

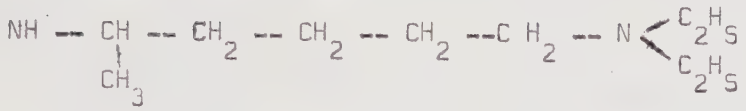
Ce qui tendrait à démontrer que le primum movens de cette manifestation toxique "serait le fait d'un déficit d'une ou plusieurs fonctions cellulaires" de la fibre musculaire striée.

R A P P E L P H A R M A C O L O G I Q U E

-:-:-:-:-:-:--:-:-:-

La Chloroquine est un antipaludéen de synthèse, dérivé des 4 amino-quinoléines, le (diéthyl-amino-pentul), amino 4 - chloro 7 - quinoléine.





Physiquement, c'est une poudre blanche, inodore, de gout amer, très soluble dans l'eau, dans l'alcool méthylique, dans le glycol et dans l'acide acétique.

Son point de fusion est 207-208.

Son P.H. en solution aqueuse à 10 % est de 5. (36).

Pharmacologiquement, la Chloroquine est rapidement absorbée par la muqueuse gastro-intestinale et son taux de concentration sanguine atteint rapidement des chiffres élevés 34

Dans les deux heures suivant la prise par os, 80 % de la dose ingérée est absorbée chez le singe, le rat et le chien (37)

Chez l'homme, le taux de concentration plasmique, lors de l'administration pendant 17 jours de Chloroquine-base (310 mg/j. par os), augmente progressivement jusqu'au 10ème jour, puis reste constant (plateur à 120 ug/l.) pour décroitre lentement ensuite jusqu'aux 40-50eme jours (38).

La courbe de l'excrétion urinaire évolue parallèlement à celle-ci; mais elle est de plus longue durée (des traces sont retrouvées dans les urines au 100 eme jour).

Six à vingt pour cent d'une dose dnique sont retrouvés dans les

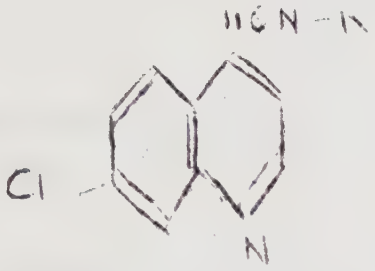
urines dans les 24 heures suivantes. Ce pourcentage augmente avec l'ingestion d'acide (20 à 30 %) et diminue avec l'ingestion d'alcalis (5 à 10 %) (33-38).

Une autre partie (10 %) est retrouvé dans les fécès.

Ces données sont équivalentes pour la Chloroquine base et la sulfate de Chloroquine.

Les taux assez bas de l'excrétion utinaire et son parrallélisme avec le taux de concentration sanguine s'expliquent par la rétention et la fixation importantes faites par les tissus (35 à 50 % de la dose journalière). Les résultats étant par ordre décroissant (ug/g., le foie, le rein, le poumon, la rate le coeur et à loin près le cerveau et le muscle (37). D'autres expérimentations faites chez le signe, après ingestion de Chloroquine marquée (C. 14 en 4 donnent des résultats analogues sinon que le taux de concentration (ug.g), alors dosable, dans la rétine, est le plus élevé de tous (39), alors que les taux existants dans les glandes surrénales et pituitaires sont au même niveau que ceux trouvés auparavant dans le rein et le foie. En pourcentage de la dose ingérée, la masse musculaire, par contre, contient la quantité la plus importante.

Quant aux produits métaboliques de la Chloroquine , ils sont retrouvés à des pourcentages équivalents dans les tissus et dans les urines (Chloroquine-base 60 à 70 %, dérivé déséthyl 20 à 30 % , dérivé bidéséthyl 3 % ; dérivé 4'hydrixy et 4'carboxy ; traces, absence de 4 amino 7 chloroquinoléine.



4 - amino 7 chloro quinolin

Chloroquin. $R = -\underset{H}{\overset{CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}} - (CH_2)_3 - N - (C_2H_5)_2$

Dérivé Déséthyl $R = -\underset{H}{\overset{CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}} - (CH_2)_3 - \overset{H}{\underset{|}{N}} - C_2H_5$

Dérivé didéthyl $R = -\underset{H}{\overset{CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}} - (CH_2)_3 - NH_2$

Dérivé 4'hydroxyl $R = -\underset{H}{\overset{CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}} - CH_2OH$

Dérivé 4'carboxy $R = -\underset{H}{\overset{CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}} - (CH_2)_2 - C66H$

P U S S I B I L I T E S P A T H O G E N I Q U E S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

D'autre part, une expérimentation chez l'animal de la toxicité chronique de la Chloroquine , avait été effectuée par divers auteurs (41-42).

Elle a consisté en l'étude de cette toxicité chez plusieurs lots rats après deux ans d'administration de Chloroquine par os à des dosages d croissants (de 100 à 1000 ppm) (ppm = parts par millions).

Les lésions histologiques observées (43) étaient d'autant plus importantes que les doses administrées étaient élevées. Il s'agissait surtout de nécrose et de fibrose hépatique centro-lobulaire modérée et de foyers de nécrose du muscle strié du squelette et prédominant aux membres inférieurs, et du muscle cardiaque. Ceux ci révéleraient une nécrose lente des fibres m culaires avec fibrose importante (où les fibres collagènes et la fibroblast étaient les éléments les plus abondants). A la périphérie du tissu fibreux les auteurs notaient de la nécrose de coagulation et une infiltration macrophagique. Il n'existait pas de lésions vacuolaires.

D'autres expérimentations biochimiques précises ont été faites "in vetro". C'est ainsi que l'on a pu montrer que la Chloroquine inhibait l'activité d'enzymes divers contenant des groupements thiols, comme la succino deshydrogènase, la glutarate ou l'alcool déshydrogénas (enzyme important dans la conversion rétinol-rétinal) (44-45)

La N.A.D.H. monodéshydro-ascorbique-déshydrogènose (enzyme contenu dans les microsomes rétiniens), inhibé par la Chloroquine appartient au même groupe (47).

Ces auteurs pensent que c'est là que réside la toxicité de la Chloroquine pour la rétine, qui serait biologiquement similaire et présenterait des points communs histologiques à celle de l'iodoacétate.

D'autant plus que l'on sait que la Chloroquine est prescrite en quantité importante dans le tissu rétinien (35-38) et qu'elle présente une grande affinité pour la mélanine (46), avec laquelle elle se lierait chimiquement, cette liaison étant moins importante en milieu acide (46-33).

Mais ceci n'explique pas la toxicité pour le tissu musculaire. Il aurait été séduisant et sans doute trop simple, d'expliquer la surcharge en glycogène observée par un blocage de son catabolisme immédiat comme dans la glycogénose de Mac ARDLE, où il existe un déficit en phosphosrylas musculaire. Mais les examens effectués en ce sens, dans un seul cas d'ailleurs (13) ont été négatifs ; activité phosphorylasique normale notamment, réponse normale aux injections de glucagon et d'adrénaline. Il faut tout de même noter que les auteurs REWCASTLE et HUMPHREY, dans un seul cas également, (31), n'ont trouvé histologiquement aucune activité enzymatique en cussino-désydrogénase, lacticodéshydrogénase, adénosine triphosphatase et phosphorylase dans les vacuoles observées, alors que cette activité apparait partiellement après plusieurs mois d'évolution. De toute façon, l'insuffisance d'observations faites dans ce sens ne peimet pas de conclure? Toutefois le fait de l'existence, in vitro, d'une inhibition de la succino-deshydrogénase, irait bien dans le sens d'un trouble du métabolisme glucidique mais n'expliquerait pas la présence exclusive de glycogène en surcharge.

En outre, quelles sont les conséquences pathogéniques possibles de l'interaction existant entre la Chloroquine et les acides nucléiques in vitro. La chloroquine en effet a, d'après ces auteurs, une grande affinité pour les ions nucléates (et peut être pous son radical phosphate). Cette liaison chloroquine nucléate est électrostatiquement aussi forte que la liaison nucléate protéines et ainsi la Chloroquine entre-t-elle en compétition avec les protéines. Pour ces auteurs, ceci pourrait expliquer l'action thérapeutique anti malarique de la Chloroquine.

Cette action métabolique de la Chloroquine pourrait-elle expliquer l'aspect d'intense activité des noyaux de la fibre musculaire, objectivés histologiquement par leur hypertrophie et leur nucléole proéminent, et l'activité intense de l'ergastoplasme longitudinal, lieu du métabolisme protéique de la cellule ? Dans le même d'ordre d'idée, la présence anormalement importante de lipoprotéines et les modifications, minimes, il est vrai, des mitochondries, sont-elles en rapport, direct ou non, avec cette activité ? Il serait toutefois curieux que l'on ne retrouve pas de semblables faits dans les autres tissus, et spécialement ceux où la Chloroquine est le plus concentrée.

Ce serait donc, sans doute, dans un lieu du métabolisme propre à la cellule musculaire striée que la Chloroquine interviendrait. L'expérimentation de KALDUR (49) est, pour ce fait, intéressante, en ce sens qu'il y conclut que l'Atabrine, un autre antimalarique, dérivé de la Quinacrine, inhibe de façon importante l'action de l'A.T. Pase myofibrillaire, in vitro, mais placé dans les conditions expérimentales (concentration P.H., etc....), proches du physiologique. Elle agirait en se liant fortement à l'A.T.P., sans doute au niveau de l'ion phosphate et ceci présente une grande analogie avec le mode d'interraction de la Chloroquine et des acides nucléiques. D'ailleurs LOFTUS (9), (HAYDER G.G., AMER J., Med. Se 225, 71, 1953) avait noté et donné référence d'une expérimentation conduisant aux mêmes conclusions que celles de KALDER quant à la Chloroquine.

Malgré l'absence de modifications de la myofibrille et de sa striation dès le début de la maladie, il est permis de penser que labaisse d'activité de l'A.T. pase, si elle est confirmée in vivo, modifie fortement la fibre musculaire dans sa fonction et son métabolisme.

L'A.T. Pase ainsi inhibée, l'A.T.P. lui même se trouve alors en excès. Ceci pourrait peut être expliquer que le cycle de Krubs, principal fournisseur d'A.T.P., ait une moindre activité énergétique et, que l'acétul lipidique et lipoprotéinique et que, de même, le glycogène soit en surcharge du

du fait de sa non utilisation, ou de l'importance quantitativement plus grande de la voie anabolique par rapport à la voie catabolique.

Ainsi il apparait que l'action pharmacologique de la Chloroquine est riche, qu'elle s'exerce de façon diverse en divers points du métabolisme cellulaire et que les hypothèses quant à son mode d'action thérapeutique et toxique peuvent être multiples. C'lui-ci est sans doute d'ailleurs le résultat global de ses différentes propriétés biochimiques. Cette diversité de lieu d'action explique sans doute l'étendue de son éventail thérapeutique qui comporte comme corollaire une toxicité tout aussi diversifié.

Il est à noter aussi que des auteurs d'ALGER (50) avaient observé une carence en Vit. B6 (par un test du tryptophanne) lors d'un traitement chloroquinique chez 3 lupiques qui présentaient simultanément une cutolérance clinique à cettre drogue. La correction de cette carence par l'administration de Vit. B6 avait entrainé quoique la Chloroquine ne soit pas interrompue, la disparition des phénomènes d'intolérance (de gastralgies isolées une fois, des troubles digestifs et des troubles de l'accomodation dans deux cas).

La pyridoxine coenzyme de nombreux transcétolases et transaminases, serait-elle insuffisante quantitativement pour assurer l'anabolisme protéique, musculaire augmenté, ou pour une autre raison ? Voilà encore une question qui mériterait une réponse plus précise d'autant plus qu'elle ouvre peut être des possibilités thérapeutiques quant à cette affectation.

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-

Ainsi, il apparaît que la neuromyopathie à la Chloroquine inexistante jusqu'à l'emploi prolongé de cette drogue, et décrite pour la première fois assez récemment, est rare et même exceptionnelle, si l'on tient compte du grand nombre de malades traités actuellement de cette façon.

Que par contre, elle est grave, quoique d'évolution lente, car au bout de compte, elle confine le malade au lit, elle le rend dépendant de ses proches et peut même (PANAHI) évoluer jusqu'à l'issue fatale dans ses formes hautes.

Mais le fait de son traitement simple ; l'arrêt de l'administration du médicament en cause, et peut être une thérapeutique vitaminique adjuvante, et de sa régressivité totale, exige la surveillance neuro-musculaire de ces malades dont certains sont peut être méconnus ; les symptômes des formes de début pouvant être mis sur le compte de la maladie primaire ou de la simple fatigue.

En effet, laugmentation des transaminases S.G.O.T. inconstante, des signes discrets myogènes et neurogènes à l'EMG, mais surtout une baisse de l'amplitude des réflexes ostéo-tendineux et un déficit musculaire à la symptomologie fonctionnelle assez nette suffit à orienter le diagnostic.

Cette surveillance systématique neuro-musculaire s'ajoute à la surveillance ophtalmonologique et surtout rétinienne, qui reste malgré tout au premier plan. A ce sujet, il est intéressant de noter les résultats statistiques d'observations faites par Mr PERDRIEL (51). Il remarque en effet que, souvent, bienavant l'apparition des signes fonctionnels et ophtalmoscopiques, l'E.M.G. est très souvent perturbé chez les sujets recevant de la Chloroquine au long cours. Cet auteur a trouvé en effet une atteinte constante des potentiels oscillatoires et deux fois sur trois, des modifications isolées ou groupées des ondes a, b1, b2, ou plus rarement c1 et C2

Ces données semblent très importantes quand on sait la gravité et l'évolutivité des rétinopathies présentées.

C'est ainsi que la Chloroquine, médicament d'une efficacité, d'une puissance, d'une diversité thérapeutique du plus haut intérêt peut être responsable d'accidents redoutables parmi lesquels la neuromyopathie est l'un des plus faciles à éviter puisque son administration discontinue permet, semble-t-il, de l'écarter ou tout au moins de repousser l'arrêt total de cette thérapeutique et qu'une surveillance clinique, biologique et électrique peut déceler assez rapidement.

1 GILLE C1;

"La chloroquine en thérapeutique clinique"

(Thèse n°2n Alger, 196')

Alving A.S., Elchelberg r L.G.Jr, Jones R. Jr Whorton C.M. and Pulman T.N.

"Studies on the chronic toxicity of chloroquine"

(J. Clin; Invest. 27.60.65 - 1948)

3 Goldmann D.P. et Preston R.H.

"Réactions to chloroquine observed during thetreatment of various dermatologic disorders".

(Am. J; Trop. Med. 6,654-57, 1957)

4 Calkins L.L.

"Corneal apithelial changes occuring during chloroquine (Aralen*) therapy".

(A M A, Arch of Opht, 60 981-88, 1958)

5 Okun E., Gouras, Barnstein H. et Von Sallman L.

"Chloroquine retinopathy : areport of eight cases with ERG and dark-adaptation findings".

(Arch. of. Opht. 69, 59, 1963)

Lane R.

"The treatment of hepatic amoebiasis with chloroquine.

Part 1 : Hepatic amoebiasis"

(D. Trop. Med. 54, 198-206, 1951)

DUBOIS E.L.

"Systémic lupus arythematosus ; recents advances in its diagnosis and treatment"

(Ann. Int. of Med. 45, 163-184, 1956).

? HUMPHREY J.G. ET REWCASTLE W.B.

"Vacuolar myopathy"

(Trans. of the Am, Neuro. ass. 88, 225-26, 1963)

4 LUFTUS L.R.

éPéripheral neuropathy following chloroquine therapy"

(Canad. Ass. 89, 917, 1963)

1. BUREAU Y, LITOUX P., Mme bureau

"Multinévrite, autour d'un lopus érythémateux disséminé traité par la Nivaquine".

(Bull. Soc, F. Derm. et syph? 70. 2. 280-81. 196)

11 WHEESNANT J.P. ESPINOZA R.E., LAMBERT E.H., KIERLAND P.R.,

"Chloroquine neuromyopathy"

(Proc. of the Staff meetings of the Mayo Clinic 38. 23. 501-513 1963)

12 BEGG T.P., SIMPSON J.A.

"Chloroquine neuromyopathy"

(Brit. Med. J. 1.5385, 21-3, 770, 1964)

13 GARCIN R. RONDOT J.P. FARDEAU M.

"Note sur l'évolution des lésions musculaires observées au cours d'un traitement prolongé par la chloroquine après cessation du médicament".

(Rev. Neurol. 113,2,550, 1965)

14 GARCIN R. RONDOT J.P., FARDEAU M.

"Sur les accidents neuro-musculaires, et en particulier sur une "myopathie vacuolaire", observée au cours d'un traitement prolongé par la chloroquine."

(Rev. Neurol 111, 3, 117-195, 1964.)

15 BLOM S. & LUNDERG P.O.

"Reversible myopathy in chloroquine treatment"

(Acta Med. scand. 1965, 777, 685)

16 MAN H.X.

"A propos de deux cas d'accidents oculaires et neuro-musculaires observés au cours d'un traitement prolongé par la chloroquine".

(Bull. Soc. Opht. F. 65. 11. 934-939, 1965)

17 GOSTE F. BOUREL M. RONDOT P. WEISSENBACHRR. FARDEAU M. DEBOISEAU N.

"Les myopathies iatrogènes. Neuromyopathie due aux antimalariques (2 cas)."

(Rev. Rhum. 32. 522. 1965)

18 JOURNE P. LENOIR P. MUREL H. TURPIN J. DUPONT B. BOUREL M.

"Une observation de myopathie vacuolaire au cours d'un traitement par la chloroqu

(Ouest Med. 18, 21, 990-993, 1965)

19 EADIE M.J., FERRIER T.M.

"Chloroquine myopathy"

(J. Neurol Neurosurg, Psych. 29. 331 337. 1966)

20 DEGOS R. DELORT J. CAMBIER J. & MME M BEDOISEAU

"Neuromyopathie après traitement à la Nivaquine* pour aphtose. Evolution régressi ve".

(Bull. Soc. F; Derm. Syph. 73. 381 3, 1966

21 EBRINGER A. COLLEVILLE P.

"Chloroquine neuromyopathy associated with keratopathy and retinopathy"

(Brit. med. 3. 2. 5546. 219 220. 1967)

22 PANAHI F. BRAUN S. GUIRAUDON C. & BELBARRE F.

"Deux cas de neuromyopathie des antimalariques (diagnostic rétrospectif)"

(Soc. Med. Hop. Paris 119, 3, 223 29, 1968)

23 PEARSON C.M. ET YAMAZAKI J.N.

"Vacuolar myopathy in the systhemic lupus erythematosus"

(Ann. J. of clinic. Path. 29 may 1958 45-56)

24 LANG P.A. et coll.

"Vacuolar myopathy in lupus erythematosus"

(J. Amer. Med. Ass. 191. 1. 49 51? 1965)

25 SCHLOEDER M.D.

"UNUSUAL TOXIC REACTION TO AMODIAQUIN"

(Arch. of. Derm. 84, 601, 1965)

26 RENIER J.C.

"Une observation de neuromyopathie due à l'hydroxychloquine"

(Rev. rhum. 32. 681. 1965)

27 MERVIN C.F.

"Vacuolar myopathy ; SLE or chloroquine".

(J. Amer. Med. Ass. 191. 767. 1965)

28 ADAMS R.D.

"Pathological réactions of the skeletal muscle fiber in man". In disorders of voluntary muscle".

(J.N. Walton, pp 114 Churchill, Londres 1964)

29 PEARSON C.M. AND ROSE A.S.

"Myositis , in "Neuromuscular disorders.

(Res. Publ. ass. nerv. ment. dis. 38. 422 - 478, 1960)

30 ADAMS R.D. , DENNY BROWN D, PEARSON C.M.

Diseases of muscle

(2nd ed. Harper and , New-York, 1962)

31 BRAUN S. AUREL M. COSTE F. DELBARRE F.

"La myopathie des corticoides"

(Sem. Hop. Paris 41, 1717, 1965)

32 REWCASTLE W.B. ET HUMPHREY J.O.

"Vacuolar myopathy"

(Arch. Nuerol. 12, 570-582, 1965)

33 JAILER ET CULL.

'L'influence de l'administration d'alcalis et d'acides sur l'excrétion rénale de la chloroquine."

(J. Clin. Inves. 26,1168, 1947)

34 MIL ETTO G. ET MAZAUD D.

"Destinée dans l'organisme de la Chloroquine"

(E.M.C. 25064 A 1019)

35 WETTERHOLM D.H. WINTER F.C

"Histopathology of chloroquine retinal toxicity"

(Arch. Opth. Chicago 71.1 82-87 1964)

36 DELBEC M.

"Intoxication aigüe par la chloroquine"

(à propos des quatre observations)

(thèse Paris 1962)

37 MAC CHESNEY E.W., MAC AULIFF J.P.

"Laboratory studies of the 4 amino - quinoline antimaterials : I. Some sbiochemichals charactéristics of chloroquine, d hydroxychloroquine, and S.N. 7718"

(Antib. and Chemother, 11.12. 800-810, 1961)

38 MAC CHESNEY E.W., FASCO M.J. BANKS W.F.

"The metabolism of chloroquine in man during and after repeated oral dosage".

(J. of Pharm. and Exp. Ther. 158, 2, 323-31, 1967)

39 MAC CHESNEY E.W. CONWAY W.D. BANKS W.F. ROGERS J.E., SHEKOVSKI J.M.

"Studies of the metabolism of some
the 4 amino series".

(J. of. Pharm. and Ther. 151, 3, 482-493, 1966)

40 SCHNEIDER J. NENNA A. MM J. COUTure

"Etude comparative de la circulation dans le sang et de l'élimination urinaire de la chloroquine base et du sulfate de chloroquine.

(Bull. de l'O.M.S. 29 417 421 1963)

41 LOEB ET COOL.

"Activity of a new antimalarial agent, chloroquine"

(J. Amer. Med. Ass. 130. 16. 1069-70. 1946)

42 FITZHUGH O.G. NELSON A.A. HOLLAND O.L.

"The chronic oral toxicity of chloroquine".

(J. of Pharm. and Expo. Ther. 93, 147-152, 1948)

43 NELSON A.A. FITZHUGH O.G.

"Chloroquine, SN 7618 Pathologics changes observed in rats which for two years had been fed varioux proportions".

(Arch. of. Path. 45, 4, 454-462, 1948)

FIDDICK RUGE W. 44

"Inhibition of alcoho; deshydrogenase by chloroquine"

(Nature 213, 628-629 , 1967)

MEIER RUGE W. 45

"Expérimental investigation of the morphogenesis of chloroquine retinopathy"

(Arch. Opht. Chicago 73, 4, 540-544, 1965)

RUBIN M. MANSOUR A.M., ZVAIFLER N. BERNSTEIN H. 46

"Binding of chloroquine to melanin granules".

(Invest. Ophtahlo. 4, 2, 236, 1963)

47 HEATH H. BIDDIK R.

"Inhibitory effect of Diamox* and chloroquine on the $NADH_2$-monodehydroascorbic acid transhydrogenase activity of retina-l and ciliary microsomes".

(Amer. J. Opht . 58. 6. 1088, 1964)

48 PARKER F.S. IRVIN J.L.

"The interaction of chloroquine with nucleics acids and nucleoproteins".

(J. Biol. Chem. 199, 897-909; 1952)

49 KALDUR G.

"Studies on mechanisms of atabrine inhibition of ATPase activity of the myofibrills".

(Proc. Soc. Expl. Biol. 105,645-648,1960)

50 D'ESHOUGES J.R. GILLES CL SMADJA A.

"Intolerance à la chloroquine et déficit en pyridoxine dans trois cas de maladie lupique."

(Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 31. 1118, 1961)

51 PERDRIEL G. LEBLANC M ET COLL.

"Aspects électrorétinographiques au cours des traitements par les antipaludéens de synthèse".

(Bull. Soc. Aphtal. F : 65, 11, 926-934, 1965)

=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

VU; le Président de Thèse :

VU et permis d'imprimer :

LE DOyen de la Faculté Mixte

de Médecine et de Pharmacie

de CAEN

TABLE DES MATIERES

- Introduction
- Notre Observation.
- Les autres observations dans la littérature mondiale
- Tableau clinique
- Description du syndrome de neuromyopathie
- Tableau clinique - Evolution
- Signes électriques observés
- Description Anatomo-pathologique
- Commentaires
- Rappel pharmacologique
- Possibilités pathogéniques
- Conclusion
- Bibliographie